



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO

TEMA:

“SEROPREVALENCIA DE *Áscaris lumbricoides* EN LA POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y UN GRUPO CONTROL DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.”

QUE PRESENTA EL MÉDICO PEDIATRA

JORGE LUIS HERNÁNDEZ MARIANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. JERÓNIMO MARTINEZ TREJO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO

DRA. BEATRIZ ADRIANA SANCHEZ REYES
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO

QFB. MIRNA RUIZ ANAYA
JEFE DE SERVICIO DE LABORATORIO CLÍNICO
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO
ASESOR CLÍNICO

QFB. LAURA GRICELDA MARTÍNEZ MENDEZ
LABORATORIO DE PARASITOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
ASESOR METODOLÓGICO

M. EN C. RAQUEL MARIA DEL REFUGIO TAPIA ROMERO
LABORATORIO DE PARASITOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
ASESOR METODOLÓGICO

PERIODO DE LA ESPECIALIDAD
2014-2016

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado del examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada:

“SEROPREVALENCIA DE *Áscaris lumbricoides* EN LA POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y UN GRUPO CONTROL DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA, QUE SUSTENTA EL MÉDICO PEDIATRA:

JORGE LUIS HERNÁNDEZ MARIANO

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE
MEDICINA DEL I.C.Sa.

M. C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA (DIF) HIDALGO

DR. MARCO ANTONIO ESCAMILLA ACOSTA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DR. JERÓNIMO MARTINEZ TREJO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DE NIÑO DIF

DRA. BEATRIZ ADRIANA SANCHEZ REYES
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

QFB. MIRNA RUIZ ANAYA
JEFE DE SERVICIO DE LABORATORIO CLÍNICO
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO
ASESOR CLÍNICO

QFB. LAURA GRICELDA MARTÍNEZ MENDEZ
LABORATORIO DE PARASITOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
ASESOR METODOLÓGICO

M. EN C. RAQUEL MARIA DEL REFUGIO TAPIA ROMERO
LABORATORIO DE PARASITOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
ASESOR METODOLÓGICO

DR. ALBERTO VIZUETH MARTINEZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO
ASESOR METODOLÓGICO



“SEROPREVALENCIA DE *Áscaris lumbricoides* EN LA POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y UN GRUPO CONTROL DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.”

DEDICATORIA

A

Montserrat

Por darme la fuerza para seguir luchando,
por recordarme lo hermoso que ve la vida un niño,
por hacer que en cada paciente te vea reflejada
y dar lo mejor de mí.

AGRADECIMIENTOS

A la **QFB. Laura Gricelda Martínez Méndez** y **M. en C. Raquel María del Refugio Tapia Romero** del Laboratorio de Parasitología del **Hospital Infantil de México Federico Gómez** por todas sus enseñanzas, paciencia, entrega y apoyo incondicional en este sueño, por hacer realidad este primer trabajo interinstitucional pero sobre todo por ese amor que me contagiaron a los actualmente menospreciados **PARÁSITOS**.

Al **Dr. José Antonio Madrid Gómez-Tagle** quien fué el responsable que ingresara al este maravilloso mundo y descubrir la luz.

A la **Dra. Beatriz Reyes Sánchez** por no tener límites para compartir todas sus enseñanzas y experiencias, pero sobre todo por esa fuerza inagotable que la caracteriza.

A la **QFB. Mirna Ruiz Anaya** quien confió en este proyecto desde el inicio, por su entrega a diario en su servicio y ese compromiso con la investigación que hizo posible materializar este proyecto.

Al personal de **Laboratorio Clínico del Hospital del Niño DIF, Hidalgo**; ya que por su participación siempre activa pudimos llevar a cabo este trabajo.

Al **Dr. Jerónimo Martínez Trejo** y **Dr. Alberto Vizueth Martínez** por haber creído y defendido desde inicio esta locura.

A mi **Padre** por haber sembrado esa idea de estudiar medicina cuando era pequeño.

A mi **Madre** por cuidar, impulsar y lograr que esa idea tomara forma y que hoy se llame:

Infectología Pediátrica.

INDICE.

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	23
JUSTIFICACIÓN	24
METODOLOGÍA	25
DISEÑO DEL ESTUDIO	25
UNIVERSO DE ESTUDIO	25
POBLACIÓN BLANCO	25
POBLACIÓN OBJETIVO	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CASOS	26
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CASOS	26
CRITERIOS DE ELIMINACION PARA LOS CASOS	26
CRITERIOS DE INCLUSION PARA LOS CONTROLES	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES	27
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN PARA LOS CONTROLES	27
UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL	27
DISEÑO DE MUESTRA	28
FUENTES DE INFORMACIÓN	28
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	29
RUTA CRÍTICA	31
ASPECTOS ÉTICOS	31
PROGRAMACIÓN DE RECURSOS Y PRESUPUESTO	32
RESULTADOS ESPERADOS	33
USO DE LA INFORMACIÓN	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	44
ABREVIATURAS	47

RESUMEN.

Introducción: Las asociaciones biológicas entre los seres vivos se iniciaron con la aparición de la vida misma sobre el planeta tierra, el hombre es un huésped de cientos de especies de parásitos entre los cuales está *Áscaris lumbricoides*; la hipótesis de la higiene propone que las mejoras de saneamiento y condiciones de vida se relacionan con un aumento en la enfermedades autoinmunes al disminuir la incidencia de las infecciones. Existen diversas técnicas para detectar esta infección parasitaria como la determinación inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos específicos para *Áscaris lumbricoides* con la técnica ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).

Objetivo: Conocer y analizar la seroprevalencia de *Áscaris lumbricoides* en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un grupo control del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

Material y Métodos: Estudio de casos y controles, pareado con base documental, realizado del 09 de diciembre del 2014 al 09 de diciembre del 2015 con pacientes que acudieron al área de Urgencias y consulta externa de Pediatría del Hospital del Niño DIF, Hidalgo, México. Se asignó dos controles de la misma edad y sexo a cada paciente con diabetes mellitus tipo 1; se tomaron las serologías para *Áscaris lumbricoides* y se enviaron al laboratorio de Parasitología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los resultados se ingresaron a una base de datos y se realizó un análisis comparativo entre los grupos de pacientes.

Justificación: Conocer si la infección por *A. lumbricoides* en la población pediátrica tiene influencia para no desarrollar diabetes mellitus tipo 1 sentará las bases para que en un futuro se realicen más estudios que demuestren una relación positiva entre la inmunopositividad a *Áscaris lumbricoides* y la prevención de la diabetes mellitus tipo 1.

Resultados: Se analizó a 25 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el sexo femenino fué el más afectado en una relación 3.2:1 y la edad promedio al diagnóstico fué de 9 años con 3 meses. Estos pacientes presentaron 50% más antecedentes familiares de diabetes tipo 2 que los grupos control. Se detectó 50% más casos de desnutrición grave en los grupos control que en el grupo con diabetes mellitus tipo 1, a su vez este grupo registró 25% menos pacientes con nivel socioeconómico muy bajo en relación a los grupos control. El 100% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentó serologías negativas, traduciendo ausencia de exposición a *Áscaris lumbricoides*, en contraste con el 20% y 24% del grupo control 1 y grupo control 2, respectivamente.

Conclusiones: El grado de desnutrición grave así como el pertenecer a un nivel socioeconómico muy bajo son factores que contribuyen para tener más exposición a *Áscaris lumbricoides*, lo cual refuerza el planteamiento de la hipótesis de la higiene de que las mejoras en el saneamiento y las condiciones de vida se relacionan con un aumento en la enfermedades autoinmunes entre ellas la diabetes mellitus tipo 1.

ABSTRACT

Introduction: The biological associations between living things began with the appearance of the life on planet earth, man is a guest of hundreds of species of parasites among which is *Ascaris lumbricoides*; the hygiene hypothesis proposes that improvements in sanitation and living conditions are associated with an increase in autoimmune diseases by decreasing the incidence of infections. Various techniques exist for detecting this parasitic infection and qualitative immunoenzymatic determination of IgG antibodies to *Ascaris lumbricoides* with the ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) technique.

Objective: To analyze the seroprevalence of *Ascaris lumbricoides* in patients with type 1 diabetes and a control group of DIF Children's Hospital, Hidalgo.

Material and Methods: Study of cases and controls, matched with documentary base, held from December 9, 2014 to December 9, 2015 with patients who came to the area of Emergency and outpatient of Pediatrics Children's Hospital DIF, Hidalgo, Mexico. Two controls of the same age and sex were assigned to each patient with type 1 diabetes mellitus; serology for *Ascaris lumbricoides* were taken and sent to the laboratory of Parasitology at Children's Hospital of Mexico Federico Gomez. The results were entered into a database and a comparative analysis between the groups of patients was performed.

Justification: To determine whether *A. lumbricoides* infection in the pediatric population has no influence to develop type 1 diabetes mellitus lay the groundwork for a future more studies showing a positive relationship between the immunopositivity to *Ascaris lumbricoides* and prevention are made Type 1 diabetes mellitus.

Results: 25 patients with type 1 diabetes mellitus were analyzed, the female was the most affected in a ratio 3.2: 1 and the average age at diagnosis was 9 years and 3 months. These patients had a family history 50% more than the control groups of type 2 diabetes. 50% more cases of severe malnutrition in the control than in the group with type 1 diabetes turn this group had 25% fewer patients with low socioeconomic status in relation to the control groups was detected groups. 100% of patients with type 1 diabetes mellitus showed negative serology, translating absence of exposure to *Ascaris lumbricoides*, in contrast to the 20% and 24% of the control group 1 and control group 2, respectively.

Conclusions: The degree of severe malnutrition and belonging to a low socioeconomic status are contributing factors to have more exposure to *Ascaris lumbricoides*, which reinforces the approach of the hygiene hypothesis that improvements in sanitation and conditions of life are associated with an increase in autoimmune diseases including type 1 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Seguramente las asociaciones biológicas entre los seres vivos se iniciaron con la aparición de la vida misma sobre el planeta Tierra al competir estos por el espacio y ponerse en contacto íntimo. Algunos autores señalan asociaciones parasitarias encontradas en restos de fósiles de foraminíferos (protozoos con concha calcárea) y algas marinas con más de 530,000,000 de años de antigüedad.¹

Entre los Egipcios (papiro de Ebers, 1550 a. C.) se describe probablemente al gusano *Taenia saginata* y se prescribe tratamiento para eliminarlo. Avicena, médico persa (981-1037 d.C.) describe gusanos cilíndricos que probablemente eran *Áscaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* y *Ancylostoma duodenale*, así como gusanos planos; *Taenia saginata*. Además señaló los síntomas producidos por estos parásitos y prescribió remedios contra ellos. Los Griegos conocían a *A. lumbricoides* como *Elminsstrongyle* y los Romanos lo describieron como *Lumbricus teres*, es decir que aparentemente no lo distinguían de la lombriz de tierra. *A. lumbricoides* fue estudiado con precisión a mediados del siglo XIX por Mosler, Leuckart, Stewart, Lutz y los hermanos Koino.¹

Helmintiasis

En la actualidad se sabe que hay más clases de organismos parásitos que no parásitos, ya que esta modalidad de asociación entre los seres vivos es una de las más exitosas. El hombre es un huésped de cientos de especies de parásitos y estas infecciones siguen estando embutidas en el seno de la vida diaria de la mayoría de las poblaciones empobrecidas que habitan las regiones tropicales y subtropicales del mundo. El lugar primordial lo ocupan tres nemátodos intestinales transmitidos por el suelo: *A. lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *uncinaria*, que según las estimaciones, infectan a 1.4; 1 y 1.2 mil millones de personas, respectivamente, lo que representa alrededor del 25% de la población mundial.²

Ascariasis

La ascariasis es una parasitosis que se adquiere mediante la ingestión de la forma infectante (huevo larvado), que ha madurado en el suelo de ahí que se catalogue a esta parasitosis como una edafohelmintiosis o geohelmintiosis, el agente etiológico es *A. lumbricoides*, este es el nemátodo más grande que parasita el tubo digestivo del hombre al que causa principalmente problemas intestinales y pulmonares. Es un gusano polimiarario, alargado y cilindroide con extremo posterior puntiagudo y anterior romo, su cuerpo está cubierto por una capa cuticular quitinoide, estriada circularmente y dotada de cierta elasticidad¹ (Figura 1).

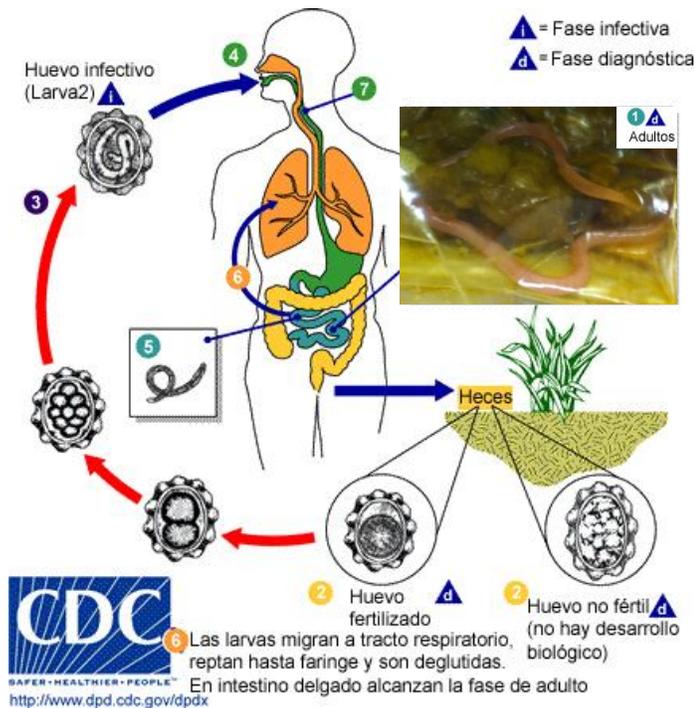


Figura 1. *Áscaris lumbricoides* adultos.

Ciclo biológico

A. lumbricoides es transmitido por la ingestión de huevos; estos eclosionan, las larvas penetran a través del intestino y migran a través de los vasos porta hasta el hígado y los pulmones donde son expulsados por la tos y deglutidos, un proceso que dura varias semanas. Después del regreso de los gusanos al intestino, maduran para dar paso a gusanos adultos, machos y hembras que miden normalmente unos 20 y 30 cm de longitud, respectivamente. La fase migratoria es responsable de las reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad en los pulmones incluyendo neumonía y eosinofilia pulmonar² (Figura 2).

Figura 2. Ciclo biológico de *Áscaris lumbricoides*.



El periodo desde la ingestión de los huevos hasta su detección en las deposiciones fluctúa entre 10 y 11 semanas y los gusanos adultos viven entre 1 y 2 años. Durante este tiempo los adultos se aparean y los huevos de *A. lumbricoides* pasan a las heces. Las estimaciones de fecundidad varían considerablemente entre regiones geográficas, fluctuando desde 10 hasta 220 huevos por gusano hembra por gramo de heces.²

Los huevos de *A. lumbricoides* (Figura 3), son más resistentes a la defecación que los huevos de *Uncinaria* o de *Trichuris*, si las condiciones ambientales son favorables se ha descrito que sobreviven durante periodos de hasta 15 años, son también muy adherentes y se acoplan fácilmente a frutas, verduras, partículas de tierra y polvo, juguetes de niños, billetes de banco, moscas y cucarachas, que aunado al conjunto de factores como hacinamiento, educación deficiente, defecación al ras del suelo, suministro inadecuado de agua, pobreza, estado nutricional carencial, uso de biosólidos humanos para fertilizantes y riego, omisión del lavado de las manos antes de comer, posesión de cerdos o cría de ganado, consumo de cerdo crudo y plantas acuáticas crudas hace que sea una parasitosis endémica en algunas regiones del mundo.²

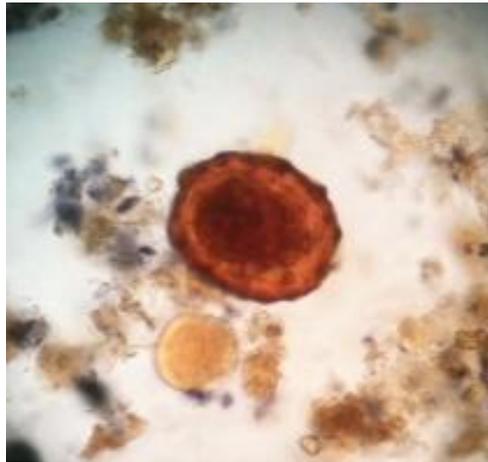


Figura 3. Huevo fertilizado de *Áscaris lumbricoides*, con técnica de concentración por flotación cuantitativa (Ferreira), Laboratorio de Parasitología del Hospital Infantil de México.

Epidemiología

El patrón epidemiológico de la infección por *A. lumbricoides* en una comunidad está bien documentado y sigue un patrón similar en todas las zonas donde es endémica, en gran parte la pauta resulta de la ingestión continua de huevos, dando lugar a la superposición de gusanos existentes y nuevos gusanos entrantes y a la rápida reinfección consecutiva al tratamiento farmacológico. De este modo, es probable que las personas sean infectadas durante una gran parte de su vida. Se han descrito infecciones en niños de sólo cinco meses de edad³ y tanto la prevalencia como la intensidad aumentan rápidamente con la edad, aunque la prevalencia suele mantenerse elevada incluso en la población adulta, la intensidad declina normalmente en esta población, se ha interpretado que esto es consecuencia de una combinación de un contacto reducido con los huevos y una resistencia inmunológica acumulada a la infección entrante.²

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reconoce como los dos grupos de Enfermedades Tropicales Olvidadas con mayor prevalencia e incidencia en América Latina y el Caribe a la enfermedad de Chagas y a las geohelmintiasis (ascariasis, cisticercosis, equinococosis, anquilostomiasis y trichuriasis). Las geohelmintiasis con mayor impacto en la región suman aproximadamente 234 millones de personas infectadas (Figura 4).⁴

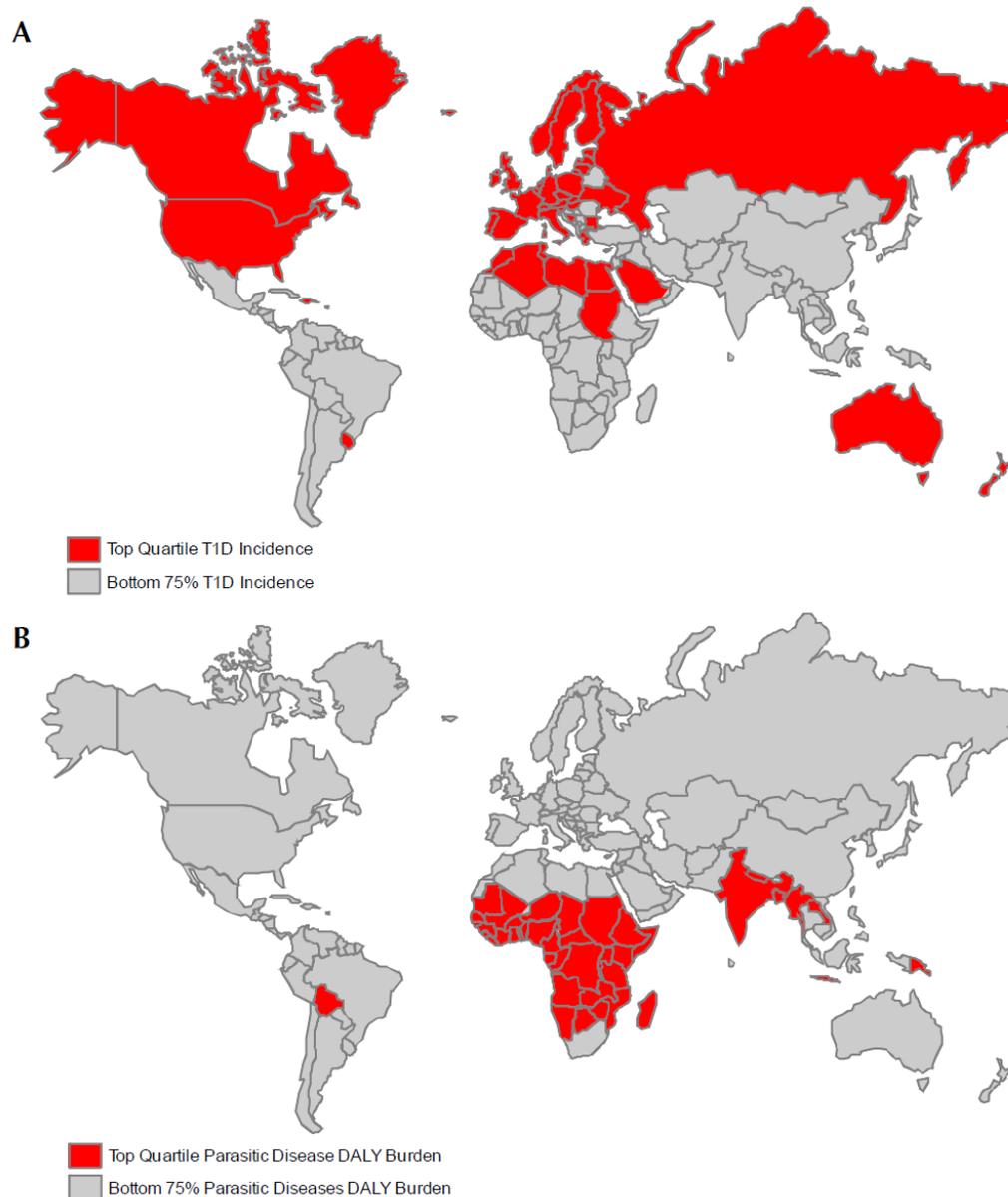


Figura 4: Epidemiología de la incidencia de diabetes tipo 1 y la carga de enfermedad parasitaria. (A) La incidencia de la diabetes tipo 1 está aumentando rápidamente en el mundo desarrollado. Las naciones con la mayor incidencia de diabetes en el cuartil superior entre los niños de 0-14 años son de color rojo, y los países con incidencia inferior al 75% son de color gris. (B) Carga de morbilidad global por enfermedades parasitarias, incluyendo la esquistosomiasis, la filarisis linfática, la oncocercosis, la leishmaniasis, la ascariasis, tricuriasis y la anquilostomiasis, está agrupada en el mundo en desarrollo. Las naciones en el cuartil superior con la discapacidad ajustada en años de vida (DALY) con carga de las enfermedades parasitarias se muestran en rojo y las naciones en la parte inferior del 75% de la carga de (DALY) se muestran en gris. Los datos provienen de la Organización Mundial de la Salud. Los datos proceden de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Diabetes Atlas, 5 Edn. International Diabetes Federation, Brussels 2011 (Tomado de Zaccone P).⁴

En México las parasitosis intestinales se encuentran distribuidas en todo el país y están colocadas dentro de las primeras 20 causas de enfermedad; con tasas de 1,000 a 1,500 por 100,000 habitantes, estas siguen siendo causa importante de enfermedad a pesar del programa de administración de antiparasitarios implementado a partir de 1995, las estadísticas describen que 49% de los niños y 53% de la población general se encuentran parasitados. Múltiples estudios muestran alta prevalencia de parasitosis intestinal en niños sobre todo en edad preescolar y escolar entre los cuales se ha registrado que 12% albergan dos o más parásitos⁵. De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología en el año 2014 se reportaron 39,255 nuevos casos de ascariasis en la población de 0 a 19 años de edad en el país, de los cuales 1,452 correspondieron al estado de Hidalgo.

La ascariasis se encuentra entre las enfermedades infecciosas con mayor número de casos junto con la amibiasis, giardiasis, dengue, tuberculosis, malaria, SIDA, brucelosis, leishmaniasis, síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), cisticercosis, chagas, lepra, leptospirosis y rabia (Tabla 1).⁶

ENFERMEDAD	TOTAL DE CASOS ACUMULADOS EN 10 AÑOS
Amibiasis	8,831,400
Ascariasis	2,001, 925
<i>Giardia</i>	425,234
Dengue	332,117
Tuberculosis	156,267
Malaria (<i>P. vivax</i>)	37,735
SIDA	36,897
Brucelosis	24,655
Leishmaniasis	9,038
SRAS	5,656
Cisticercosis	4,328
Enfermedad de Chagas	3,551
Lepra	2,862
Leptospirosis	1,119
Rabia	21

Tabla 1: Casos reportados para las principales enfermedades Infecciosas en México (2000-2010).⁶

Existen áreas endémicas con altas frecuencias de poliparasitismo como se ha evidenciado en algunas comunidades de Chiapas, México.⁷

Diagnóstico

Entre las diversas técnicas existentes para detectar la infección parasitaria la observación de huevos en las muestras fecales es la que se utiliza más frecuentemente (CPS) seriado. Los estudios que persiguen una estimación de la intensidad utilizan normalmente la técnica de Kato Katz, aunque una técnica de concentración por flotación cuantitativa como la de Ferreira puede ser más apropiada.⁴

Pruebas inmunoquímicas

Cuando la información sobre los antecedentes de exposición a *A. lumbricoides* es más significativa que la presencia de una infección actual, la determinación de anticuerpos IgG específicos en suero o plasma puede ser un marcador útil de exposición previa y más significativa que las muestras con huevos en las heces, en estudios relacionados con el efecto sobre la inmunocompetencia.

Para esto existen en el mercado actual enzimoimmunoensayos como IBL internacional o *alphaWell*, los cuales realizan una determinación cualitativa de anticuerpos IgG específicos contra *Áscaris lumbricoides* en suero o plasma (citrato) humano.^{8,9,10}

La determinación inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos específicos de *alphaWell* se basa en la técnica ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), las tiras de micropocillos que se usan como fase sólida están recubiertas con antígenos específicos de *Áscaris lumbricoides*, los anticuerpos existentes en la muestra se unen a los antígenos inmovilizados de la placa de microtitulación, la proteína A conjugada con peroxidasa de rábano (HRP) se une con los complejos antígeno-anticuerpo en muestras positivas, estos complejos inmunológicos desarrollan una coloración azul después de incubarlos con sustrato de tetrametilbenzidina (TMB), finalmente se añade ácido sulfúrico para detener la reacción causando un cambio de coloración de azul a amarillo, la densidad óptica se mide con un lector de ELISA a 450 nm (Figura 5).^{8,9,10}

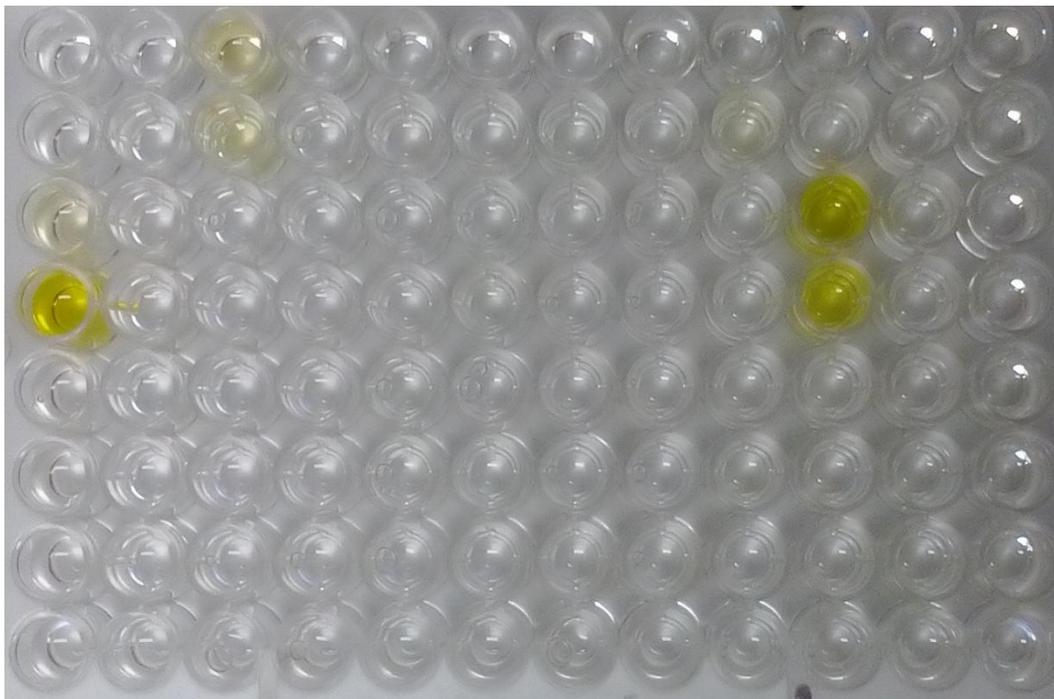


Figura 5. Serología para *Áscaris lumbricoides* (técnica ELISA), Laboratorio de Parasitología, Hospital Infantil de México.

Inmunología

Entre la patología inducida por los gusanos adultos destacan manifestaciones de malabsorción, obstrucción intestinal e invasión del conducto biliar o del apéndice dando lugar a pancreatitis aguda y apendicitis respectivamente, así como también se ha asociado al menoscabo de la función cognitiva.

Actualmente se dispone de datos a favor de que la infección por *A. lumbricoides* modifica el entorno inmunológico en el seno de un hospedador individual en sentido de producir un efecto protector frente a ciertos procesos pero permisivo con respecto a otros con implicaciones no sólo para la salud de los niños sino también de los adultos. Los estudios epidemiológicos y de intervención humanos, así como experimentos en modelos animales indican fuertemente que las infecciones parasitarias por helmintos pueden conferir protección contra las enfermedades autoinmunes.¹¹

En consecuencia los helmintos pueden tener una mayor importancia para la salud pública de lo que antes se creía.

Hipótesis de la higiene

Hace casi 25 años Strachan propuso que la exposición a las infecciones durante las edades tempranas de la vida protegía contra la alergia de la vía aérea en la forma de rinitis estacional.¹² Su original "Hipótesis de la Higiene" sugiere que las infecciones en la vida temprana estimula de forma correcta el desarrollo del sistema inmune y su ausencia predispone hacia la hiperreactividad y las respuestas inmunes inapropiadas como los que se observan en la alergia.

El papel de las infecciones por helmintos en esta interacción ha despertado un gran interés, ya que estas infecciones fueron comunes en el mundo desarrollado hasta hace un siglo pero fueron posteriormente erradicados en gran parte y en este mismo período de tiempo surgió una epidemia de enfermedades inmunopatológicas.^{13,14}

Posteriormente la hipótesis de la higiene se amplió a otros ejemplos de inmunopatología tales como autoinmunidad y la enfermedad inflamatoria intestinal, dando lugar a una serie de estudios y ensayos clínicos.¹⁵

Inmunomodulación por helmintos

El ritmo creciente de efectos beneficiosos reportados de las infecciones por helmintos en la prevención o supresión en las enfermedades autoinmunes ha suscitado la atención sobre los productos moleculares de los parásitos que podrían aplicarse al tratamiento de la alergia, la autoinmunidad y la colitis. En general se supone que tales moléculas se liberan de los parásitos que viven in situ y se pueden recoger como productos excretor-secretor (ES) procedentes de los helmintos cultivados in vitro.¹¹ Estos productos pueden ejercer sus efectos directamente en las células del sistema inmune del huésped o indirectamente por los propios mecanismos reguladores a la baja del sistema inmunológico.

Los helmintos son un grupo evolutivamente antiguo y diverso de organismos metazoos, sin embargo hay una sorprendente convergencia en los mecanismos similares de modulación inmune observados en clínica y estudios experimentales. La supresión de parásitos de la inmunopatología involucra las células T reguladoras CD4+ (T regs, ya sea Foxp3+ o Foxp3-), células T reguladoras CD8+, células B reguladoras, las células IL-4 sensibles, TGF- β , IL-10 y Th2. Así los parásitos con relación lejana han evolucionado de forma independiente para explotar una gama de mecanismos inmunorreguladores sobre el huésped a su propio beneficio y mediante la invocación de vías supresoras genéricas también puede suprimir las respuestas del huésped a alérgenos y autoantígenos.¹⁶

A través de una amplia gama de especies de parásitos un número sustancial de estudios han investigado hasta ahora los mecanismos inmunomoduladores de las moléculas solubles derivadas de los parásitos que van desde mezclas totales de extractos de parásitos a través de productos de secreción y fracciones aisladas bioquímicamente hasta las proteínas recombinantes y glicanos sintéticos producidas en el laboratorio (Tabla 2).¹⁷

Tabla 2. Infección por helmintos y antígenos de helmintos que previenen la diabetes tipo 1. Los ejemplos de prevención de la diabetes en modelos animales de diabetes tipo 1 usando las infecciones por helmintos y antígenos derivados de helmintos. (Tomado de Zaccane P).¹⁷

Helminth infections	Infection	Effect	Putative mechanism	References
Helminth infections	<i>Schistosoma mansoni</i>	Inhibition	Shift to Th2-type response	Cooke et al. (1999)
	<i>Trichinella spiralis</i>	Prevention	Shift to Th2-type response	Saunders et al. (2007)
	<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	Prevention	Shift to Th2-type response	Saunders et al. (2007) and Liu et al. (2009)
	<i>Litomosoides sigmodontis</i>	Prevention	Shift to Th2-type response and Treg increase	Hubner et al. (2009)
	Helminth antigens			
	<i>L. sigmodontis</i> antigen	Inhibition	Shift to Th2-type response and Treg increase	Hubner et al. (2009)
	<i>Dirofilaria immitis</i> IgE-inducing antigen	Prevention	Shift to Th2-type response	Imai et al. (2001)
	<i>S. mansoni</i> eggs	Prevention	Shift to Th2-type response	Cooke et al. (1999) and Zaccane et al. (2003)
	<i>S. mansoni</i> soluble worm antigen (SWA)	Prevention	Expansion of iNKT cells, Shift to Th2-type response	Zaccane et al. (2003)
	<i>S. mansoni</i> soluble egg antigen (SEA)	Prevention	Expansion of alternatively activated macrophages, tolerogenic DCs, iNKT cells, Shift to Th2-type response and induction of Treg	Zaccane et al. (2003)
	<i>S. mansoni</i> LNFPIII	Prevention	Shift to Th2-type response	Atochina and Harn (2006) and Harn et al. (2009)

Treg, regulatory T cells; iNKT, invariant natural killer T; DC, dendritic cells; LNFPIII, lacto-N-fucopentaose III.

Células naturales

El paso inicial en la respuesta inmune adaptativa a la infección es una célula presentadora de antígeno (APC, por lo general una célula dendrítica-DC), tomando, procesando y presentando el antígeno a las células T. Las DC regulan a la baja la expresión de ligandos de la superficie y mediadores solubles que activan las células T específicas de antígeno a través de su coestimuladora y receptores de citoquinas, esta interacción puede también dirigir la naturaleza cualitativa de la respuesta, por ejemplo hacia un modo de Th1 o Th2 dominante o de hecho en la vía de reglamentación de Foxp3+ T regs. Muchos productos de parásitos pueden interferir con este proceso lo que resulta en un fenotipo CD anérgicos o tolerógeno, o la prevención de la aparición de un resultado inflamatorio Th1/17.¹⁸

Por lo tanto una gama de productos moleculares de diversos parásitos comparten una capacidad común para bloquear respuestas inflamatorias e inducen Th2 mediante la modulación de DC y la estimulación de macrófagos (Tabla 3).¹⁹

Tabla 3. Las helmintiasis humanas y sus modelos en roedores (Tomado de Henry J).¹⁹

Human disease (pathogen[s])	Human pathology	Global prevalence ^a and DALYs ^b	Rodent model	Reference
Filariasis				
Lymphatic (<i>Brugia malayi</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i>)	Lymphatic incompetence, elephantiasis	LF prevalence, 120 million; LF DALYs, 5.64 million	Mouse/gerbil for <i>Brugia malayi</i> / <i>B. pahangi</i> ^c and <i>Litomosoides sigmodontis</i> ^d	158
Subcutaneous (<i>Loa loa</i> , <i>Onchocerca volvulus</i>)	“River blindness,” dermatitis	Ov + Ll prevalence, 50 million; Ov DALYs, 0.99 million		
Schistosomiasis (<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma japonicum</i> , <i>Schistosoma mansoni</i>)	Liver fibrosis, hepatosplenomegaly, anemia, malnutrition, bladder cancer (<i>S. haematobium</i>)	Prevalence, 207 million; DALYs, 1.76 million	Mouse for <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma japonicum</i> , and <i>Schistosoma haematobium</i> ^e	220
Ascariasis (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	Cognitive impairment, intestinal obstruction	Prevalence, 807 million; DALYs, 1.18 million	Mouse for <i>Ascaris suum</i> ^f	164
Hookworm infection (<i>Ancylostoma duodenale</i> and <i>Necator americanus</i>)	Anemia, cognitive impairment	Prevalence, 576 million; DALYs, 1.83 million	Rat/mouse for <i>Nippostrongylus brasiliensis</i> ^g and <i>Heligmosomoides polygyrus</i> ^h	40
Trichuriasis (<i>Trichuris trichiura</i>)	Diarrhea, cognitive impairment	Prevalence, 604 million; DALYs, 1.65 million	Mouse for <i>Trichuris muris</i>	45

^a See reference 124.

^b DALYs, disability-adjusted life years (309).

^c The full life cycle does not develop in mice; however, each life cycle stage can survive temporarily.

^d Natural parasite of the cotton rat *Sigmodon hispidus*.

^e Low-level infection in mice.

^f Only larval stages survive in mice. *Ascaris suum* is a natural parasite of pigs.

^g Truncated infection, especially in mice.

^h Taxonomically related to hookworms but lives entirely in the gastrointestinal tract and does not ingest blood.

Los basófilos son células innatas capaces de producir grandes cantidades de IL-4 después de la reticulación de la superficie determinada IgE. Sin embargo los *Esquistosomas* explotan este mecanismo para inducir la liberación de IL-4 por basófilos incluso en una infección primaria antes del desarrollo de una fuerte respuesta de IgE contra antígenos de parásitos. IPSE/a-1 es una proteína producida por los huevos de *S. mansoni*, esta interacción conduce a producción robusta de la IL-4 y amplifica la respuesta Th2 alrededor de los huevos depositados durante la infección por *S. mansoni*.¹⁸ En la esquistosomiasis la respuesta inmune Th1 inicial a esquistosomas cambia a Th2 en la oviposición.

Células T

Las respuestas inmunitarias adaptativas son orquestadas por las células T CD4+ y muchos estudios han abordado los efectos inmunomoduladores de productos del parásito en las células T, los efectos que se ejercen a través de una variedad de vías directas e indirectas. La vía indirecta más prominente es a través de la alteración de la función de las células dendríticas expuestas a productos excretor-secretor (ES) de *T. spiralis* o *E. multilocularis*, no sólo pierden su capacidad de respuesta a LPS también induce cambios en las células Th2 y Foxp3 + T reg in vitro.²⁰

Los efectos directos de los materiales ES sobre las células T son evidentes en la capacidad de los productos de HES (excretor-secretor de helmintos) para inducir la expresión de Foxp3 en linfocitos T vírgenes incluso en la ausencia de células dendríticas u otras células accesorias.²¹ La supresión de la respuesta innata temprana y la inducción de células T reguladoras específicas a helmintos y al huésped sugieren la intrigante posibilidad de que los productos de helmintos podrían ser utilizados para inducir duradera supresión y/o tolerancia a los alérgenos potencialmente patógenos o autoantígenos.

Respuesta inmunitaria a *Áscaris lumbricoides*

A. lumbricoides induce una potente respuesta humoral caracterizada por la elevación de IL-4, IL-5, eosinofilia e IgE específica distintivos de una respuesta inmunitaria Th2,^{22,23} aunque no siempre se detectan correlaciones entre los títulos de anticuerpos y la producción de huevos²⁴, se dispone de datos de que individuos con títulos elevados de anticuerpos específicos y citocinas Th2 presentan hpg (huevos por gramo) menores, dando a entender que la exposición continua a los huevos del entorno actúa como refuerzo progresivo para mantener respuestas inmunitarias protectoras elevadas y que individuos con respuestas bajas tienden a rendir una mayor producción de huevos, lo que indica una debilidad en su capacidad para controlar la infección.^{25,26,27}

No parece existir asociación alguna entre la intensidad de la infección y la respuesta de IgE o IgG4 a antígenos naturales²⁸, la respuesta específica de IgE a una forma recombinante de un alérgeno de *A. lumbricoides* (rABA-1A) se asocia a resistencia a este. Los títulos de IgE a rABA-1A disminuyeron frente al incremento de la intensidad de esta infección y también se detectaron respuestas de IgE elevadas a glucolípidos de este helminto en niños levemente infectados en comparación con niños intensamente infectados y controles. En cambio los títulos de IgG4 a rABA-1A aumentaron frente al incremento de la intensidad de esta parasitosis en niños de 4 a 11 años de edad.²⁸

Es importante señalar que los nemátodos poseen también un efecto supresor sobre la respuesta inmunitaria del hospedador, *Áscaris suum* libera potentes moléculas inmunosupresoras que interfieren con la presentación de antígenos de células dendríticas²⁹. Las proteínas purificadas mantienen su capacidad para inhibir la producción de anticuerpos dependientes de células T y suprimir las respuestas de Th1 y Th2 a través de la modulación de IL-4 e IL-10³⁰, es probable que también tengan lugar procesos similares en las infecciones humanas por *A. lumbricoides*. De este modo, la variabilidad de los títulos de anticuerpos y los niveles de citocinas pueden relacionarse, en parte, con la reactividad del hospedador frente a tales moléculas inmunosupresoras.

Autoinmunidad

La mayoría de enfermedades autoinmunes implican la hiperreactividad de la Th1 y subconjuntos Th17 efectoras, si bien no es tan evidentemente ventajoso para el parásito suprimir estas respuestas (en oposición a las respuestas parásito-tóxico Th2), un beneficio indirecto puede ser la creación de un entorno menos inflamatorio, por ejemplo, en el tracto intestinal para residencia de este parásito²⁰ (Figura 6).³¹

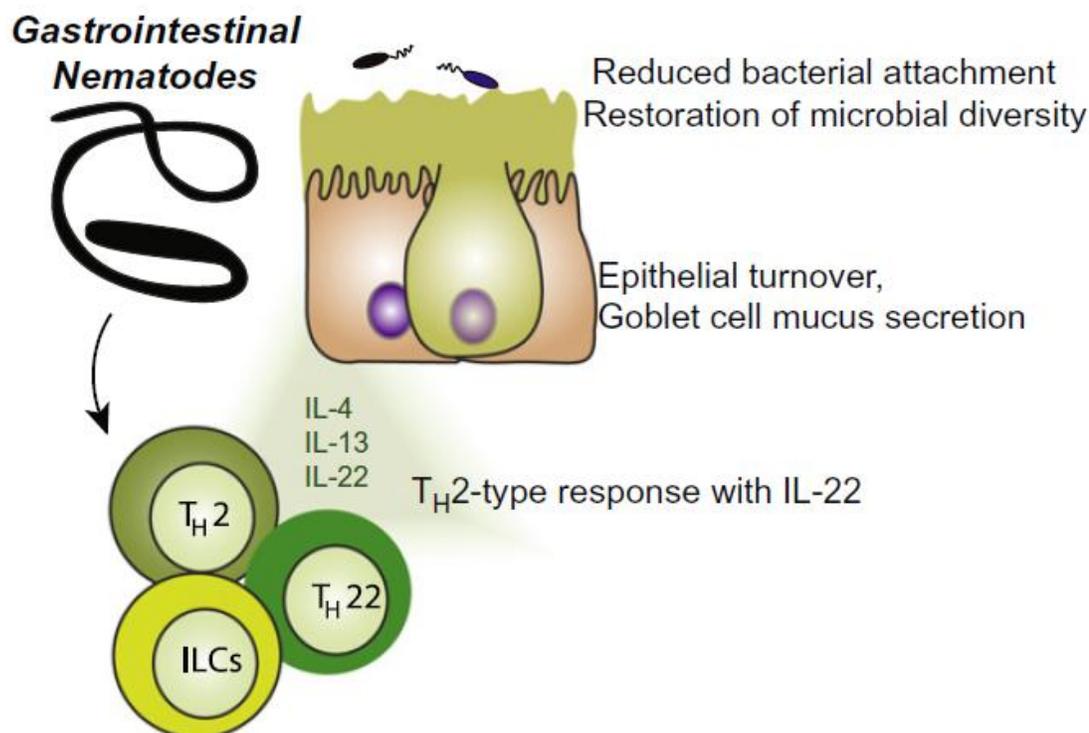


Figura 6. Modelo para la infección por helmintos gastrointestinales estimulando la producción de IL-22 por las células linfoides innatas (ILC) y células Th22, en combinación con las citocinas TH2, IL-4 e IL-13, lo que estimulará el aumento del volumen de volumen y la proliferación de las células epiteliales del intestino, así como la producción de moco por las células cuboides. Esto reducirá la unión de las bacterias a las células epiteliales especialmente desde el filo de las proteobacterias y restaura la diversidad de la comunidad microbiana que se redujo como resultado de disbiosis durante la inflamación intestinal (Tomado de Leung JM).³¹

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) consiste en un cuadro metabólico caracterizado por hiperglucemia mantenida debido a un déficit absoluto de insulina producido por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos.³² Aunque puede aparecer a cualquier edad, afecta fundamentalmente a niños y jóvenes.^{33,34,35}

Epidemiología

De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología, en México se reportó una tasa de incidencia de 6.74 casos por cada 100,000 habitantes menores de 25 años y un total de 2189 casos nuevos de diabetes mellitus tipo 1 en la población de 0 a 19 años de edad. En el estado de Hidalgo se registró una tasa de 6.62 por cada 100,000 habitantes menores de 25 años en el año 2014 y un total de 33 casos nuevos de diabetes mellitus tipo 1 en la población de 0 a 19 años de edad en el mismo año. Estas tasas son menores a lo reportado en España, con una incidencia de 10-15 casos por 100.000 habitantes/año, con tendencia al alza en algunas áreas.^{36,37}

Historia natural de la diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus 1A (DM1A) o autoinmunitaria³⁸, se debe a una lesión selectiva, mediada por linfocitos T, de las células beta del islote pancreático, que se inicia con una infiltración linfomonocitaria conocida como insulinitis.³⁵ Los principales marcadores de esta destrucción inmune son diferentes autoanticuerpos que pueden detectarse en el suero, entre los que destacan los dirigidos contra potenciales antígenos del citoplasma de las células de los islotes (ICA), la insulina (AAI), la proteína glutamato descarboxilasa (GADA), y 2 frente a moléculas de tirosinofosfatasa (IA2A/IA2B). Al menos uno de los 4 mencionados está presente en la mayoría de los casos cuando se diagnostica la enfermedad.³⁹ Su desarrollo es influenciado tanto por factores genéticos como ambientales, la tasa de concordancia para gemelos idénticos no es del 100%, pero aproximadamente del 50-60%¹⁷. Afecta principalmente a los jóvenes y fue letal antes del descubrimiento de la insulina por Banting y Best en la década de 1920, que permitió la restauración de homeostasis de la glucosa.

El déficit de insulina puede instaurarse de una forma rápida junto con manifestaciones clínicas con o sin cetosis (generalmente niños y adolescentes) o lenta y oligosintomática (generalmente adultos) y, aunque los pacientes rara vez presentan obesidad, su presencia no es incompatible con el diagnóstico.³²

La diabetes mellitus 1B (DM1B) o idiopática es muy infrecuente y se debe a supuestos mecanismos lesivos dirigidos contra la célula beta y otros componentes del páncreas endócrino y exócrino. Los marcadores inmunológicos son negativos y no se asocia a genes HLA.^{40,41}

Esta enfermedad autoinmune no es nueva; la primera descripción data de alrededor de 1500 a. C en el Papiro de Ebers, sin embargo la incidencia de esta enfermedad similar a algún otro trastorno inflamatorio como la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) está aumentando de manera espectacular en el mundo desarrollado, como este incremento en la incidencia se está produciendo más rápido de lo que puede explicarse por el cambio genético esto sugiere un cambio en el medio ambiente.¹⁷

Ha habido muchos factores del medio ambiente que se han sugerido para desempeñar un papel en este aumento de la incidencia de la diabetes tipo 1 como la exposición a la infección viral, la dieta, cambio o disminución de la exposición a ciertos agentes infecciosos que históricamente habían desempeñado un papel importante en el sistema inmune humano.¹⁷

Las mejoras de saneamiento y condiciones de vida junto con las estrategias de vacunación han disminuido considerablemente nuestra exposición a agentes infecciosos y el desarrollo de enfermedades en los últimos 60 años; por lo tanto, un cambio relativamente reciente que podría desempeñar un papel en el aumento de la incidencia de diabetes tipo 1 podría ser la reducción de la exposición a los parásitos.¹⁷

Diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

El diagnóstico puede realizarse ante cualquiera de las siguientes situaciones: a) síntomas de DM (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada) más glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl; b) glucemia plasmática en ayunas (≥ 8 h) ≥ 126 mg/dl, y c) glucemia plasmática a las 2 h en la prueba de sobrecarga oral de glucosa (TSOG, con 75 g de glucosa) ≥ 200 mg/dl. Estos criterios precisan confirmación en días diferentes, salvo en casos de hiperglucemia con descompensación aguda.^{42,43}

La glucosa plasmática en ayunas es la mejor prueba para diagnosticar la DM1 dada su simplicidad, bajo coste, reproducibilidad y disponibilidad en todo el mundo. En casos dudosos, la constatación de reserva insulínica descendida (mediante la determinación de péptido C) y la determinación de autoanticuerpos pueden ser de utilidad. El análisis de HLA sólo excepcionalmente podría resultar de interés.^{42,43}

Infecciones y diabetes mellitus tipo 1

Varios estudios han examinado si el inicio de la diabetes tipo 1 en el modelo murino diabético no obeso (NOD) está influenciada por la infección. El ratón NOD fue generado por Makino y sus colegas en 1980 y ha proporcionado uno de los mayores modelos animales utilizados para la diabetes tipo 1 (Tabla 3).¹⁹

Tabla 3. Las helmintiasis humanas y sus modelos en roedores (Tomado de Henry J).¹⁹

Filariasis				
Lymphatic (<i>Brugia malayi</i> , <i>Wucheria bancrofti</i>)	Lymphatic incompetence, elephantiasis	LF prevalence, 120 million; LF DALYs, 5.64 million	Mouse/gerbil for <i>Brugia malayi</i> / <i>B. pahangi</i> ^g and <i>Litomosoides</i> <i>sigmodontis</i> ^d	158
Subcutaneous (<i>Loa loa</i> , <i>Onchocerca volvulus</i>)	"River blindness," dermatitis	Ov + Ll prevalence, 50 million; Ov DALYs, 0.99 million		
Schistosomiasis (<i>Schistosoma</i> <i>haematobium</i> , <i>Schistosoma</i> <i>japonicum</i> , <i>Schistosoma</i> <i>mansoni</i>)	Liver fibrosis, hepatosplenomegaly, anemia, malnutrition, bladder cancer (<i>S. haematobium</i>)	Prevalence, 207 million; DALYs, 1.76 million	Mouse for <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma japonicum</i> , and <i>Schistosoma haematobium</i> ^e	220
Ascariasis (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	Cognitive impairment, intestinal obstruction	Prevalence, 807 million; DALYs, 1.18 million	Mouse for <i>Ascaris suum</i> ^f	164
Hookworm infection (<i>Ancylostoma duodenale</i> and <i>Necator americanus</i>)	Anemia, cognitive impairment	Prevalence, 576 million; DALYs, 1.83 million	Rat/mouse for <i>Nippostrongylus</i> <i>brasiliensis</i> ^g and <i>Heligmosomoides polygyrus</i> ^h	40
Trichuriasis (<i>Trichuris trichiura</i>)	Diarrhea, cognitive impairment	Prevalence, 604 million; DALYs, 1.65 million	Mouse for <i>Trichuris muris</i>	45

^a See reference 124.

^b DALYs, disability-adjusted life years (309).

^c The full life cycle does not develop in mice; however, each life cycle stage can survive temporarily.

^d Natural parasite of the cotton rat *Sigmodon hispidus*.

^e Low-level infection in mice.

^f Only larval stages survive in mice. *Ascaris suum* is a natural parasite of pigs.

^g Truncated infection, especially in mice.

^h Taxonomically related to hookworms but lives entirely in the gastrointestinal tract and does not ingest blood.

Como en la DM1 humana, el desarrollo de la diabetes está bajo control genético complejo con más de 40 genes implicados en la susceptibilidad a la aparición de la enfermedad. El páncreas de los ratones NOD desarrolla infiltración de células mononucleares en la zona de los islotes del páncreas (insulinitis) antes de signos clínicos de la enfermedad con la hiperglucemia, glucosuria y sustancial pérdida de peso.

La DM1 en ratones NOD se cree que es mediada por la enfermedad autoinmune Th1, pero otras células inmunes son cruciales para la iniciación del proceso autoinmune, las células B, células dendríticas (DC) y macrófagos (M) se encuentran en el páncreas de ratones pre-diabéticos NOD y han sido implicados en la presentación de autoantígenos y la expansión de las células T autorreactivas CD4+ y CD8+, y destrucción de las células B productoras de insulina.⁴⁴

Mientras que algunos agentes infecciosos parecen incapaces de inhibir la aparición de la diabetes en ratones NOD,^{45,46} otros como micobacterias o infecciones parasitarias inhiben el desarrollo de la diabetes, es difícil determinar con precisión cuáles son las características exactas de un organismo o sus productos que podrían inhibir el desarrollo de la diabetes en ratones NOD (Tabla 4).¹⁷

Tabla 4. Las infecciones bacterianas y virales que impiden o exacerbar la diabetes tipo 1 (DM1) en (NOD) ratones no obesos diabéticos. Ejemplos de infecciones y antígenos infecciosos que se observado que pueden alterar el resultado de la diabetes en un modelo murino de diabetes tipo 1 (Tomado de Zaccone P).¹⁷

Infection/antigen	Species/name	Effect on diabetes	Reference
<i>Viral infections</i>			
	Monkey rotavirus RRV	Inhibition (at birth)	Graham et al. (2007) and Harrison (2008)
	Monkey rotavirus RRV	Acceleration (at 12 weeks)	Graham et al. (2008)
	Lymphocytic choriomeningitis virus	Prevention	Oldstone (1990) and Filippi et al. (2009)
	Lactate dehydrogenase virus	Prevention	Takei et al. (1992)
	Mouse hepatitis virus	Inhibition	Wilberz et al. (1991)
	Murine gammaherpes virus-68	Delay	Smith et al. (2007)
	Coxsackie B3 & B4 viruses	Inhibition	Tracy et al. (2002), Davydova et al. (2003) and Filippi et al. (2009)
	Coxsackie B4 virus	Acceleration (at 8 weeks)	Serreze et al. (2000)
<i>Viral antigens</i>			
	CpG DNA	Inhibition	Quintana et al. (2000)
	CpG DNA	No effect	Lee et al. (2005)
	Poly I:C	Prevention	Serreze et al. (1989)
<i>Bacterial infections</i>			
	<i>Salmonella typhimurium</i>	Prevention	Zaccone et al. (2004)
	<i>Mycobacterium avium</i>	Prevention	Bras and Aguas (1996)
<i>Bacterial antigens</i>			
	<i>Mycobacterium bovis</i> Bacillus Calmette-Guerin	Prevention	Harada et al. (1990) and Baxter et al. (1994)
	Complete Freund's adjuvant (<i>Mycobacteria</i>)	Prevention	Sadelain et al. (1990)
	Streptococcal OK-432	Prevention	Toyota et al. (1986)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> glycoprotein extract	Inhibition	Sai and Rivereau (1996)
	<i>Escherichia coli</i> LPS	Inhibition	Sai and Rivereau (1996)

RRV, rhesus monkey rotavirus; LPS, Lipolysaccharide.

El *Herpes virus gamma 68* del ratón es un candidato ideal para inhibir el desarrollo de la diabetes ya que este gran virus DNA codifica una gama de componentes inmunomoduladores potentes sin embargo es incapaz de proporcionar la inhibición a largo plazo del desarrollo de la diabetes independientemente del tiempo de infección.⁴⁶

Otras infecciones virales como el de *virus Coxsackie* del grupo B impiden la aparición de diabetes si los ratones NOD jóvenes se infectan, pero pueden acelerar el inicio en ratones de más edad a través de la replicación en la célula b pancreática.⁴⁷

La infección de ratones NOD con *Salmonella typhimurium* atenuada impide de manera óptima el inicio de la diabetes si la infección se produce en aproximadamente a las 8 semanas de edad, mientras que las infecciones por helmintos la inhiben óptimamente si la infección se produce en aproximadamente a las 4 semanas de edad.⁴⁸

Helmintos y diabetes mellitus tipo 1

Los primeros trabajos para demostrar que las infecciones por helmintos pueden prevenir DM1 se basaban en la premisa de que el sesgo Th2 inmunológico inducida por la infección sería controlar las enfermedades autoinmunes mediadas por Th1 tales como la diabetes, la inmunidad a helmintos es generalmente considerado como una respuesta Th2 pero de hecho numerosos tipos de células están implicados en la iniciación, amplificación, control y mantenimiento de "inmunidad tipo 2".⁴⁹ Ambos T regs y las células NKT se encuentran para ser actores clave en la orquestación de una respuesta inmune equilibrada, la expansión de células T reguladoras tiene el papel esencial de control de la inflamación excesiva, atenuando la respuesta Th2 y que contiene el daño tisular.⁵⁰

Menos entendido (pero no menos relevante) es la función de células NKT en la modulación de la respuesta inmune del huésped.⁵¹ Las células NKT invariantes (iNKT) y NKT no invariante (no-iNKT) tienen un impacto importante en la respuesta inmune a los helmintos y como una fuente temprana de potentes citocinas polarizantes tales como IFN- γ y IL-4, estas células juegan un papel clave para influir en el equilibrio de las respuestas Th1 o Th2⁵² (Figura 7).¹⁷

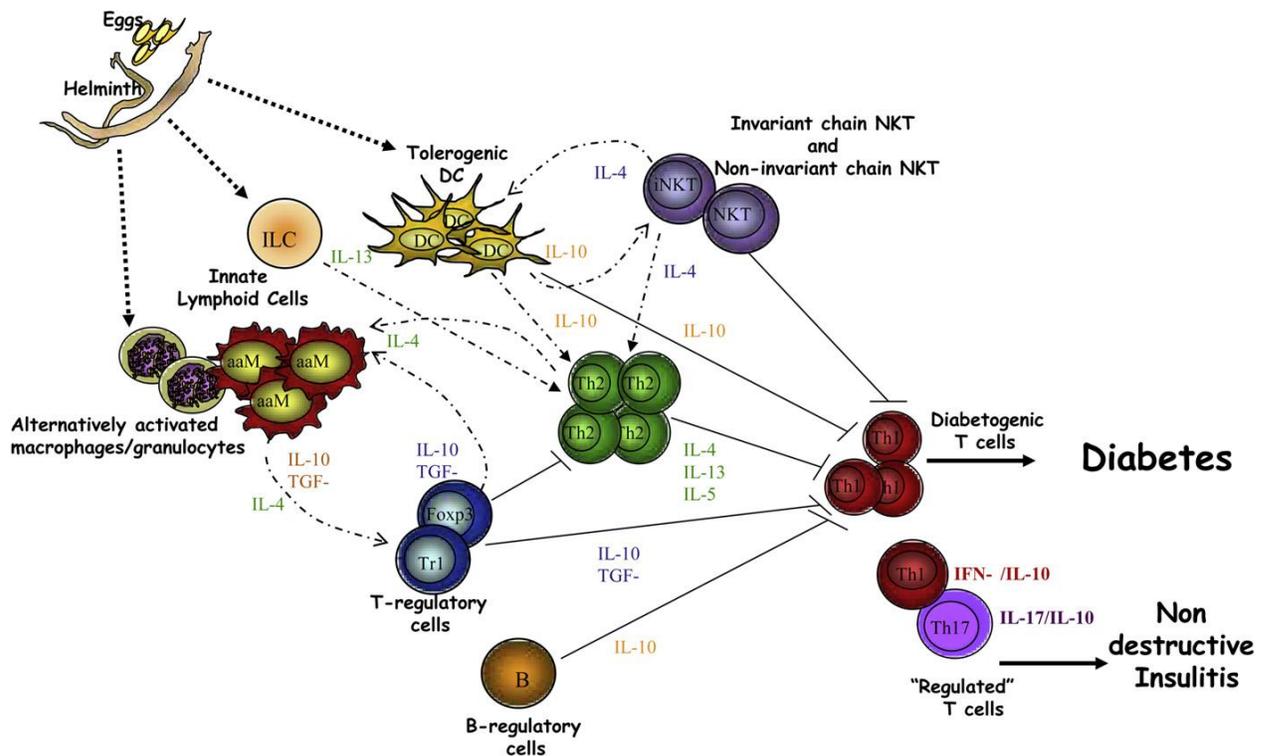


Figura 7. Modelo propuesto para la participación de las células T reguladoras (T regs) y células asesinas naturales T (NKT) en la protección contra diabetes mediada por antígenos de helmintos. En el contexto de la prevención de diabetes tipo 1 (DM1), la inmunidad tipo 2 a antígenos de helmintos implica varias clases de células del sistema inmune: las células B, células dendríticas (DC) tolerogénicas, alternativamente, macrófagos activados (M) / granulocitos y células linfoides innatas (ILC) proporcionan el ambiente adecuado para inducir citocinas Th2, NKT y T reg generación / expansión. A su vez, la secreción de citoquinas de NKT, Th2 y células T reguladoras se retroalimenta y mantiene activadas a las células presentadoras de antígenos. Como resultado, las células diabéticas (Th1) se regulan, con inducción de sólo una insulinitis no destructiva (Tomado de Zaccone P).¹⁷

En los últimos años, los datos generados a partir del modelo de ratón NOD de DT1 han añadido complejidad a la simple idea de que un cambio de Th2-Th1 puede prevenir la autoinmunidad, por ejemplo estudios de infección por helmintos en ratones NOD IL-4 deficientes sugieren que otras citoquinas reguladoras (IL-10 y TGF- β) son responsables de prevención de la diabetes.^{53,54}

Los mecanismos implicados en la prevención de la diabetes pueden variar de un organismo a otro, los estudios iniciales mostraron que la infección con *Schistosoma mansoni* podría prevenir la aparición de diabetes en ratones NOD; estudios posteriores confirmaron el potente efecto de otras infecciones por helmintos en la DM1 en ratones NOD, incluyendo *Trichinella spiralis*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Litomosoides sigmodontis* y *Dirofilaria immitis*^{45,50} (Figura 8).⁵⁵

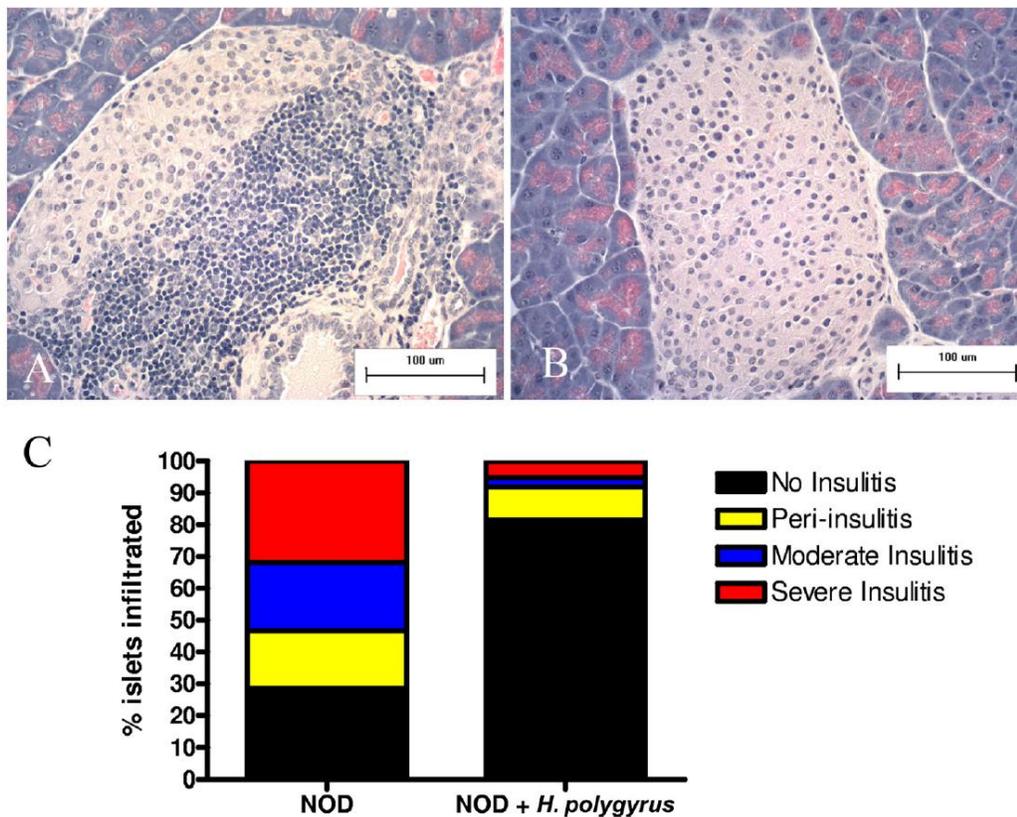


Figura 8: La infección con *H. polygyrus* impide la infiltración linfocítica y la insulinitis en los islotes de ratones NOD. Imagen A y B. Tinción de H y E del páncreas de un control femenino (n=9) y un ratón NOD, tratado con *H. polygyrus* (n=9). Los ratones control muestran características invasoras de insulinitis (A), mientras que los ratones tratados con *H. polygyrus* típicamente no tenían infiltrados inflamatorios (B). Se obtuvieron resultados similares en dos experimentos. (C) Los ratones NOD fueron infectados con *H. polygyrus* a las 5 semanas de edad y se sacrificaron a las 13 semanas. El páncreas se retiró y se fijó con formalina tamponada al 10%. Los islotes fueron evaluados utilizando la siguiente escala: No hay infiltrados, 0% de infiltración; peri-insulitis, 1 a 10% de infiltración; insulinitis moderada, 11-50% de infiltración; insulinitis grave, > 50% de infiltración. Normalmente contamos 50 a 100 islotes por experimento de seis ratones en función del número de islotes que estaban presentes en las secciones (Tomado de Liu Q).⁵⁵

La protección contra la diabetes se asoció con diferentes patrones de respuesta inducida por los agentes infecciosos diferentes, estos incluyen un aumento de la respuesta Th2, aumento de la generación de células T reguladoras (T reg), la producción de IL-10 por las células y la reducción en la infiltración de células T CD8+ y B en el páncreas; todo lo cual podría tener el potencial de inhibir el inicio de la diabetes, en muchos casos de prevención de la diabetes los mecanismos no han sido totalmente aclarados, sin embargo en el caso de la infección con *L. sigmodontis*, el factor de crecimiento transformante (TGF) y la producción de células B, se encontró que eran indispensables para la prevención de la diabetes mellitus tipo 1, mientras que el desarrollo de Th2 o T reg parecía redundante. El uso de productos de parásitos definidos para influir en la aparición de diabetes proporciona una forma adicional de hacer frente a los mecanismos de prevención de la diabetes.

En el contexto de la diabetes mellitus, la observación de que la infección por parásitos podría ser capaz de influir en el metabolismo a través de efectos sobre el tejido adiposo es de particular interés, la presencia de M1M en el tejido adiposo se asocia con la obesidad, resistencia a la insulina y tolerancia alterada a la glucosa mientras que un fenotipo M2 anti-inflamatorio M se encuentra en los animales delgados con la normoglucemia. Los trabajos de Locksley y sus colegas han sugerido una ruta adicional por el cual las infecciones de parásitos o de sus productos podrían influir en la diabetes, resistencia a la insulina y homeostasis de la glucosa.

En estos estudios, la infección por *Nippostrongylus brasiliensis* se asoció con una acumulación de eosinófilos en el tejido adiposo que conduce a un fenotipo predominante M2M que resulta en una capacidad mejorada de los ratones obesos infectados para mantener la homeostasis de la glucosa. La supresión de la respuesta Th1 y Th17 del huésped se ha informado en una serie de enfermedades autoinmunes así como en contextos inmunopatológicos.⁵⁶

Un modelo comúnmente utilizado de autoinmunidad es la diabetes mellitus tipo 1, que de forma espontánea surge en ratones diabéticos no obesos (NOD) que se traduce en una destrucción progresiva de los islotes que producen insulina en el páncreas. Los antígenos del gusano adulto de *Litomosoides sigmodontis*, el SEA (Soluble Egg Antigen) de *S. mansoni* y la preparación de antígeno soluble del gusano (SWAP) han demostrado que suprimen la respuesta autoinmune en ratones diabéticos no obesos, la supresión de la patología diabética por SEA se asoció con la expansión de las células asesinas naturales invariantes T (células iNKT, que son deficientes en ratones NOD), células T reguladoras y alternativamente en macrófagos activados^{19,20}. Esto puede ser un reflejo de un mecanismo fisiológico para reducir al mínimo la patología en infección por *Esquistosomas*, como la expansión de las células T regs iNKT y como alternativa los macrófagos activados han sido encontrados para ser importantes en la regulación de la respuesta inmune anti-esquistosoma. Las galectinas son ampliamente expresadas por parásitos helmintos y se encuentra con frecuencia en el material de ES, mientras que en los mamíferos hay muchos casos de galectinas que actúa para suprimir las reacciones inmunológicas.

Terapias con helmintos: Hacia la aplicación clínica

Durante los pasados 10 años; inmunólogos, epidemiólogos y parasitólogos han hecho muchos excitantes nuevos descubrimientos en el campo de la regulación inmune mediada por helmintos.⁵⁷ La supresión de la inmunopatología humana por infecciones por parásitos en forma directa está siendo ampliamente probada, los helmintos producen una gran cantidad de moléculas inmunomoduladoras capaces de suprimir respuestas antiparasitarias e inmunopatológicas en múltiples niveles desde los eventos que inician muy temprano en la inmunidad innata a los mecanismos efectores finales, si los parásitos han evolucionado pueden también manipular el sistema inmune en un estado de estimulación crónica, las moléculas implicadas puede ser particularmente apropiadas para la terapia humana. La riqueza y diversidad de moléculas de helmintos con potencial para el tratamiento de disfunciones inmunes en seres humanos presentan un enorme recurso para futuras aplicaciones comparable sólo a la magnitud de los retos que se deben cumplir para alcanzar una aprobación de la terapia clínica.⁵⁷

En esta primera etapa la mayoría de los moduladores en estudio son proteínas de parásitos que puede resultar muy inmunogénica en el ser humano para su uso sin modificación, además muchos se derivan de parásitos en modelos animales y la eficacia de las proteínas de manera óptima adaptada a las especies animales requiere la verificación en el entorno humano.⁴

En este contexto, si los ensayos en curso con terapias de helmintos vivos tienen éxito, sustentaran la “Hipótesis de la Higiene” y por lo tanto se justificaría el uso de moléculas de helmintos en las inmunopatologías.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha planteado que las mejoras de saneamiento y condiciones de vida junto con las estrategias de vacunación han disminuido considerablemente nuestra exposición a agentes infecciosos y al desarrollo de enfermedades en los últimos 60 años.

La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 está aumentando de manera espectacular en el mundo desarrollado, como este incremento se está produciendo más rápido de lo que puede explicarse por el cambio genético esto sugiere un cambio en el medio ambiente, por lo tanto un cambio relativamente reciente que podría desempeñar un papel en el aumento de la incidencia de diabetes tipo 1 podría ser la reducción de la exposición a agentes infecciosos.

Hace casi 25 años, Strachan propuso que la exposición a las infecciones durante las edades tempranas de la vida protegía contra la alergia de la vía aérea. La "Hipótesis de la Higiene" sugiere que las infecciones en la vida temprana estimula de forma correcta el desarrollo del sistema inmune y su ausencia predispone hacia la hiperreactividad y las respuestas inmunes inapropiadas, actualmente están en proceso estudios que en su primera etapa analizan moduladores a base de proteínas de parásitos, las cuales pueden resultar muy inmunogénicas en el ser humano para su uso sin modificación, además muchos se derivan de parásitos en modelos animales y la eficacia de las proteínas de manera óptima adaptada a las especies animales requiere la verificación en el entorno humano.

El contacto con *A. lumbricoides* deja un estado de seropositividad en el individuo el cual es posible determinar y medir en cualquier momento, por lo que el demostrar que existe diferencia en la prevalencia de seropositividad entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y el resto de la población nos puede indicar que el contacto con este parásito ejerce algún efecto inmunoprotector en estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Habrá diferencia en la prevalencia de seropositividad a *Áscaris lumbricoides* entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un grupo control del Hospital del Niño DIF, Hidalgo?

HIPÓTESIS

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 la seropositividad a *Áscaris lumbricoides* es menor que en el grupo control.

HIPÓTESIS ALTERNA

No existe diferencia significativa en la prevalencia de seropositividad a *Áscaris lumbricoides* entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un grupo control del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

OBJETIVOS:

GENERAL

- Conocer la prevalencia de seropositividad a *Áscaris lumbricoides* en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un grupo control del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

ESPECÍFICOS

- Analizar la seroprevalencia de *Áscaris lumbricoides* en los pacientes con diagnóstico de diabetes Mellitus tipo 1 y un grupo control del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.
- Contrastar los niveles Ac's IgG contra *Áscaris lumbricoides* de los grupos.

JUSTIFICACIÓN

Hace casi 25 años, Strachan propuso que la exposición a las infecciones durante las edades tempranas de la vida protegía contra la alergia de la vía aérea en la forma de rinitis estacional. Su original “Hipótesis de la Higiene” sugiere que las infecciones en la vida temprana estimula de forma correcta el desarrollo del sistema inmune y su ausencia predispone hacia la hiperreactividad y las respuestas inmunes inapropiadas como los que se observan en la alergia, la enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades autoinmunes.

El papel de las infecciones por helmintos en esta interacción ha despertado un gran interés ya que estas infecciones fueron comunes en el mundo desarrollado hasta hace un siglo pero fueron posteriormente erradicados en gran parte al mismo tiempo que una epidemia de enfermedades inmunopatológicas han afectado a estos países.

Los estudios epidemiológicos actuales de atopia o asma sugieren que la infección parasitaria tiene un efecto protector; por lo que “Hipótesis de la Higiene” se amplió a otros ejemplos de inmunopatología tales como autoinmunidad y la enfermedad inflamatoria intestinal, esta teoría ha dado lugar a una serie de ensayos clínicos y estudios en individuos vivos con infección parasitaria con enfermedades autoinmunes, como enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus tipo 1.

Por lo tanto un cambio relativamente reciente que podría desempeñar un papel en el aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 es la reducción de la exposición a agentes parasitarios como *Áscaris lumbricoides*.

El conocer si la infección por *Áscaris lumbricoides* en la población pediátrica tiene o no influencia para desarrollar diabetes mellitus tipo 1 sentara las bases para que un futuro se realicen más estudios que demuestren una relación positiva entre la inmunopositividad a *Áscaris lumbricoides* y la prevención de la DM1, o en su defecto descarten este vínculo.

METODOLOGÍA.

- Análisis estadístico.
- Las variables continuas se expresarán en medias de frecuencia, desviación estándar, frecuencias y porcentajes.
- Las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.
- Se utilizará una tabla de datos en EXCEL para procesamiento de la información.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo casos y controles, pareado con base documental, donde se incluirán como casos a todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y que actualmente tienen seguimiento en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo. Se asignaran dos controles por cada caso, estos serán obtenidos del servicio de urgencias y consulta externa de Pediatría de manera aleatoria.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Niños que acuden a recibir atención médica en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

POBLACIÓN BLANCO

Pacientes que acudan a consulta externa del servicio de Pediatría del Hospital del Niño DIF, Hidalgo durante el periodo del 09 de diciembre del 2014 al 09 de diciembre del 2015.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes de 6 meses a 17 años 11 meses de edad con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que acudan a consulta externa del servicio de Pediatría del Hospital del Niño DIF, Hidalgo durante el periodo del 09 de diciembre del 2014 al 09 de diciembre del 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CASOS

- Pacientes de 6 meses a 17 años 11 meses de edad, con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que acudan a consulta externa de Pediatría del Hospital del Niño DIF, Hidalgo durante el periodo del 09 de diciembre del 2014 al 09 de diciembre del 2015.
- Pacientes cuyo expediente clínico electrónico se encuentre disponible en el archivo clínico de este hospital.
- Pacientes cuyos padres o tutor (es), acepten participar voluntariamente en este estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CASOS

- Pacientes con edad menor a 6 meses y mayores de 18 años.
- Pacientes con otra patología autoinmune diferente a diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes con el diagnóstico de alguna patología onco-hematológica.
- Paciente cuyos datos no se encuentren registrados en el expediente clínico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN PARA LOS CASOS

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 al que se le diagnostique alguna otra patología inmunitaria agregada en el curso del estudio.
- Pacientes cuyos padres o tutor (es) decidan retirarse en cualquier momento del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES

- Pacientes de 6 meses a 17 años 11 meses de edad que no tengan el diagnóstico de alguna patología oncohematológica o inmunológica.
- Pacientes que acudan al servicio de consulta externa del servicio de Pediatría y urgencias del Hospital del Niño DIF, Hidalgo durante el periodo del 09 de diciembre del 2014 al 09 de diciembre del 2015.
- Pacientes cuyo expediente clínico electrónico se encuentre disponible en el archivo clínico de este hospital.
- Pacientes cuyos padres o tutor (es) acepten participar voluntariamente en este estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES

- Pacientes con edad menor a 6 meses y mayores de 18 años.
- Pacientes con el diagnóstico clínico y por estudios de laboratorio de parasitosis.
- Paciente cuyos datos no se encuentren registrados en el expediente clínico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN PARA LOS CONTROLES

- Pacientes que se les diagnostique diabetes mellitus tipo 1 en el curso del estudio.
- Pacientes cuyos padres o tutor (es) decidan retirarse en cualquier momento retirarse del estudio.

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Servicio de consulta externa y urgencias del Hospital del Niño DIF, Hidalgo durante el periodo del 09 de diciembre del 2014 al 09 de diciembre del 2015.

DISEÑO DE MUESTRA

Muestreo no probabilístico por conveniencia pareado (caso-control) donde los casos serán todos los pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que acudan a consulta externa del servicio Pediatría del Hospital del Niño DIF, Hidalgo y los controles serán tomados de manera aleatoria del servicio de consulta externa de Pediatría y urgencias (números aleatorios).

FUENTES DE INFORMACIÓN

- Hospital del Niño DIF, Hidalgo.
- Servicio de urgencias y de consulta externa de Pediatría.
- Área de Informática.
- Archivo clínico.
- Expediente clínico electrónico (Histoclin).
- Formato de Atención Médica (FAM).

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Las variables que se toman en cuenta para el estudio son sociodemográficas que permiten caracterizar la población en estudio:

- Edad.
- Género.
- Definición de diabetes mellitus.
- Definición de diabetes mellitus tipo 1.
- Definición de parasitosis.
- Definición de helmintiasis.
- Definición de ascariasis.
- Peso.
- Talla.

- Talla para la edad.
- Serología.
- ELISA.
- ELISA para *Áscaris lumbricoides*.
- Nivel socioeconómico.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo o clasificación de la variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual.	Tiempo en días, meses y años que una persona ha vivido desde que nació, hasta el momento del estudio, registrado en la ficha de identificación de la historia clínica del expediente clínico electrónico.	Cuantitativa continua	Meses
Género	Caracteres sexuales que distinguen a un hombre y una mujer.	Caracterización física para distinguir a un hombre y una mujer registrado en la ficha de identificación en la historia clínica del expediente clínico electrónico.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o Femenino
Diabetes mellitus	Es un grupo de enfermedades metabólicas cuyo nexo en común es la hiperglucemia secundaria a un déficit de la secreción de la insulina, a un defecto de su actividad metabólica, o a ambos.	Síntomas de DM y una glucosa plasmática casual > o igual a 200 mg/dl o Glucemia plasmática basal > o igual a 126 mg/dl o Resultado del test de tolerancia oral de glucosa con 75 g de glucosa > o igual a 200 mg/dl.	Cualitativa nominal	Con DM o Sin DM
Diabetes mellitus tipo 1	Es un déficit absoluto de la secreción de insulina. Existen dos subtipos; la DM tipo 1 idiopática y la DM tipo 1 inmunomediada.	Síntomas de DM y una glucosa plasmática casual > o = 200 mg/dl o Glucemia plasmática basal > o = a 126 mg/dl o Resultado del test de tolerancia oral de glucosa con 75 g de glucosa > o = a 200 mg/dl; secundario a déficit absoluto de la secreción de insulina.	Cualitativa nominal	Con DM1 ó Sin DM1
Parasitosis	Es la presencia de un agente, que vive dentro o encima de otro organismo y a expensas de este (ser humano). Es más pequeño y menos evolucionado que el huésped.	Es la presencia de un agente, que vive dentro o encima de otro organismo y a expensas de este demostrado por hallazgo directo del parásito, o por la detección de la respuesta inmune que provoca.	Cualitativa nominal	Con parasitosis o Sin parasitosis
Helmintiasis	Son enfermedades parasitarias en las que una parte del cuerpo está infestada de gusanos, ya sean céstodos, nematodos o ambos.	Son enfermedades parasitarias en las que una parte del cuerpo está infestada de gusanos, ya sean céstodos, nematodos o ambos, demostrado por hallazgo directo o detección de la respuesta inmune que provoca.	Cualitativa nominal	Con helmintiasis o Sin helmintiasis
Ascariasis	Enfermedad parasitaria en la que una parte del cuerpo está infestada por <i>Áscaris lumbricoides</i> .	Enfermedad parasitarias en la que una parte del cuerpo está infestada por <i>Áscaris lumbricoides</i> , demostrado por hallazgo directo o detección de la respuesta inmune que provoca.	Cualitativa nominal	Con ascariasis. o Sin ascariasis.
Peso	El peso corporal valora la masa del organismo y es el resultado de los cambios producidos en sus diversos componentes: la masa magra o muscular, la masa grasa o adiposa, la masa esquelética, la masa visceral y el agua corporal total.	El peso corporal valora la masa del organismo y es el resultado de los cambios producidos en sus diversos componentes, expresada en gramos.	Cuantitativa continua	Gramos (gr)
Talla	Distancia del vértice (punto más elevado de la cabeza) al suelo.	Distancia del vértice (punto más elevado de la cabeza) al suelo, expresado en centímetros.	Cuantitativa continua	Centímetros (cm)
Talla para la edad	La talla para la edad evalúa la estatura del niño en relación con la estatura esperada para niños de la misma edad, expresa las consecuencias de una desnutrición crónica con alteración en el crecimiento lineal o la existencia de una enfermedad a estudiar.	Evalúa la estatura del niño en relación con la estatura esperada para niños de la misma edad.	Cuantitativa continua	Centímetros (cm)
Serología	Es el estudio que permite comprobar la presencia de anticuerpos en sangre y que tiene como fin el conocer la exposición previa a un microorganismo patógeno en particular.	Es el estudio que permite comprobar la presencia de anticuerpos en sangre y que tiene como fin el conocer la exposición previa a un microorganismo patógeno en particular.	Dicotómica nominal	Positivo o Negativo
ELISA	Prueba serológica que, de su traducción del inglés (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), significa ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas.	Prueba serológica que, de su traducción del inglés (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), significa ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas.	Dicotómica nominal	Positivo o Negativo
ELISA para <i>Áscaris lumbricoides</i>.	Es la determinación inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos específicos contra <i>Áscaris lumbricoides</i> .	Es la determinación inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos específicos en suero del paciente contra <i>Áscaris lumbricoides</i> .	Dicotómica nominal	Positivo o Negativo
Nivel socioeconómico	Es la medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas.	Es la medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral individual o familiar en relación a otras personas, basada en la escolaridad, ingresos, número de dependientes económicos, condiciones de salud, derecho a algún sistema de seguridad social, condiciones de vivienda, propiedades, ocupación y tiempo de traslado a las unidades médicas.	Cualitativa nominal	Rojo: Nivel muy bajo Amarillo: Nivel bajo Verde: Nivel medio Azul: Nivel medio-alto Negro: Nivel alto

RUTA CRÍTICA

- Identificar a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 del servicio de Pediatría del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.
- Tomar serología IgG para *Áscaris lumbricoides* a los grupos de pacientes (con DM1 y controles) los cuales coincidirán en sexo y edad.
- Enviar las muestras serológicas a laboratorio externo de Parasitología del Hospital Infantil de México donde se procesaran las muestras.
- Ingresar los resultados a la base de datos.
- Análisis estadístico de los datos obtenidos mediante los instrumentos de recolección de datos.
- Realizar un análisis comparativo entre los grupos de pacientes.
- Presentación de resultados.
- Uso de la información.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo es un estudio de análisis documental y observacional, que requerirá de la toma de muestras de serología IgG para *Áscaris lumbricoides*, en este estudio no se pone en riesgo la salud ni la vida del paciente, clasificándose en Categoría II (Investigación con riesgo mínimo) de acuerdo al artículo 17 del “Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud” (RLGS-IS) y al artículo 5.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Asimismo se mantendrá la confidencialidad de los participantes ya que no aparecerán o se utilizarán los nombres u otra seña que pudiera identificarlos de acuerdo al artículo 16 del “Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud” (RLGS-IS) y al artículo 11.7 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Se seguirá al pie de la letra lo referente en la Declaración de Helsinki y sus respectivas enmiendas.

PROGRAMACIÓN DE RECURSOS Y PRESUPUESTO.

Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	Marzo-Mayo 2014	Junio-Agosto 2014	Septiembre- Noviembre 2014	Diciembre 2014- Febrero 2015	Marzo- Mayo 2015	Junio-Agosto 2015	Septiembre- -Noviembre 2015	Diciembre 2015 Febrero 2016
Elaboración de protocolo								
Revisión y aprobación del protocolo								
Realización del estudio								
Captura de resultados								
Análisis de resultados								
Publicación de tesis y escritura del artículo.								

Presupuesto.

Gastos ponderados totales.

GASTOS DEL INVESTIGADOR.	M/N.
1.- Hojas (paquete).	\$ 400.00
2.- Memoria USB.	\$ 400.00
3.- Tabla de madera.	\$ 50.00
4.- Impresiones.	\$ 200.00
5. Traslado de muestras.	\$ 900.00
Total de costos del proyecto.	\$ 1950.00

La totalidad de gastos serán cubiertos por el investigador: *Dr. Jorge Luis Hernández Mariano.*

RESULTADOS ESPERADOS

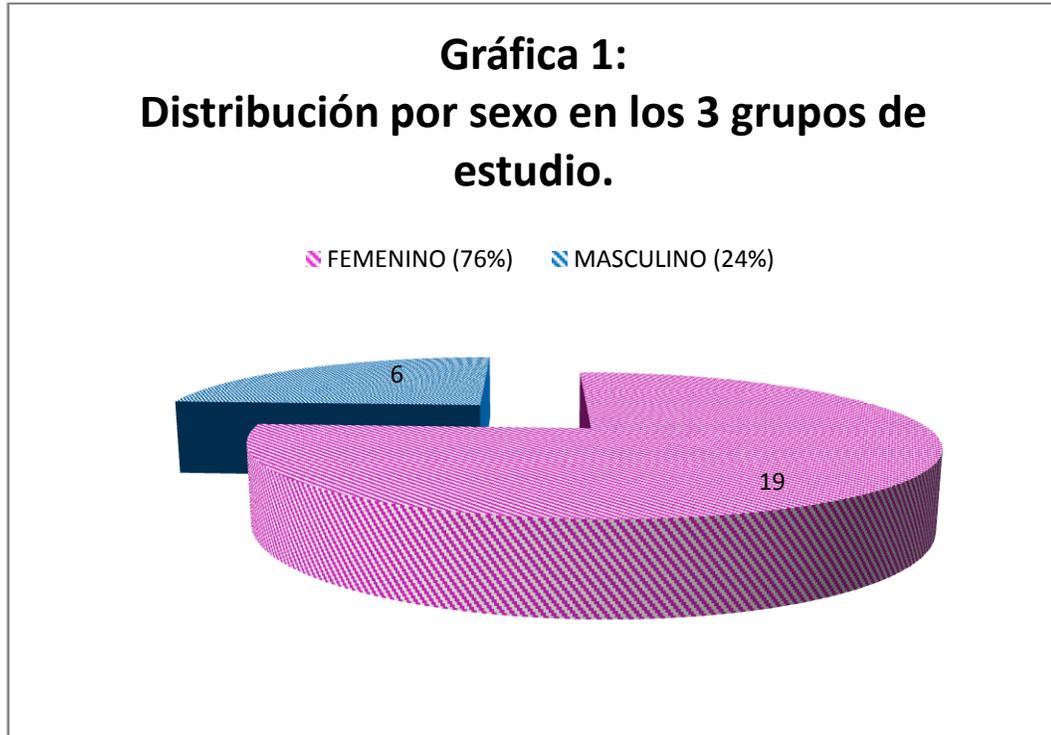
Al analizar los resultados esperamos demostrar que existe diferencia en el número de serologías positivas para *Áscaris lumbricoides* entre el grupo control y el de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, lo cual nos indicará que la exposición a este parásito podría tener algún efecto en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica.

USO DE LA INFORMACIÓN

Los resultados de este trabajo se enviarán a las editoriales de las principales fuentes bibliográficas que fueron la base y motivo del inicio de este estudio para su publicación, además de realizar estudios similares con una muestra mayor.

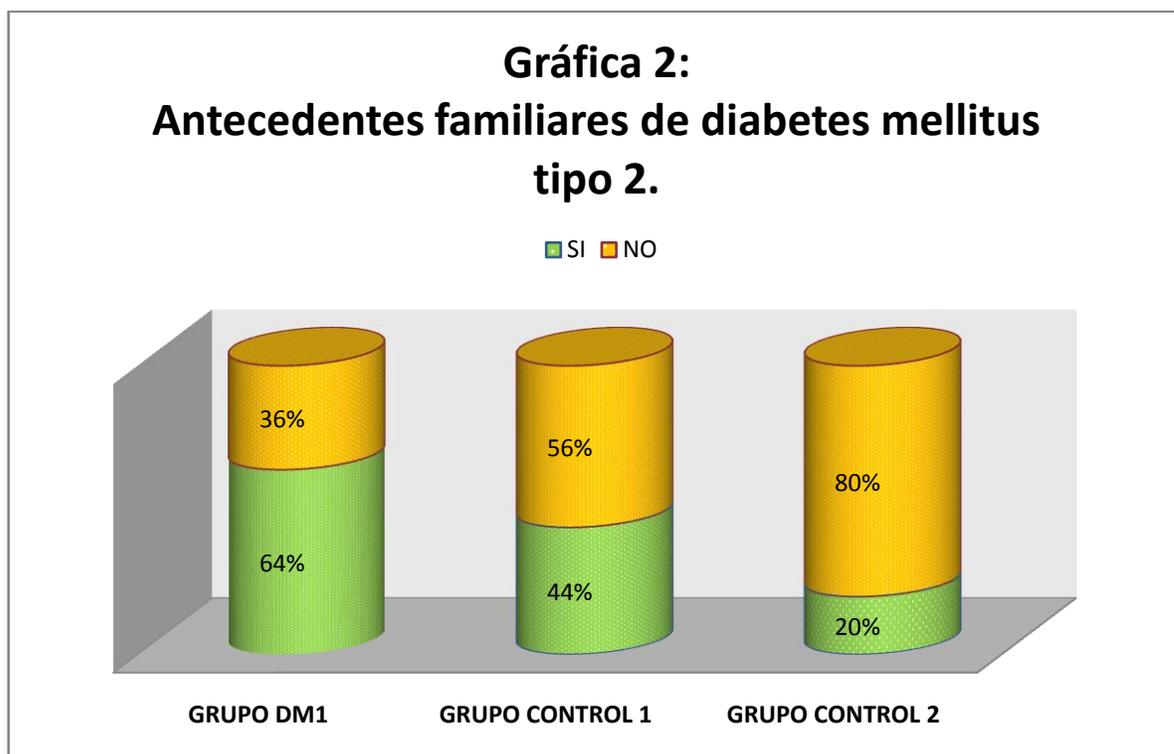
RESULTADOS

Se analizó un grupo de 25 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de los cuales el 76%(19) correspondieron al sexo femenino (Gráfica 1), la edad al momento del estudio osciló de los 5 años 7 meses a los 17 años 7 meses con un promedio de 12 años 3 meses y la edad al diagnóstico fué de los 2 años 2 meses a los 17 años con un promedio de 9 años 3 meses. El grupo control se conformó del mismo número de pacientes de igual género y edad, a su vez este se dividió en dos subgrupos: En un subgrupo (control 1) se incluyó a pacientes con enfermedades diferentes a diabetes mellitus tipo 1 y el otro subgrupo se formó de personas sanas (control 2), la edad osciló de los 5 años 8 meses a los 17 años 6 meses con un promedio de 12 años 3 meses en el grupo control 1 y de los 6 años 5 meses a los 17 años 4 meses con un promedio de 12 años 2 meses en el grupo control 2.



Fuente: Expediente clínico electrónico (Histoclín). Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

El 64%(16) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tiene al menos un familiar portador de diabetes mellitus tipo 2, en contraste con el 44%(11) y 20%(5) de los grupos control 1 y control 2, respectivamente (Gráfica 2); en ninguno de los grupos se encontraron antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1.



Fuente: Expediente clínico electrónico (Histoclín). Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

De los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, solo 11 pacientes (44%) han padecido una complicación secundaria a su enfermedad de base que ameritara hospitalización y en todos los casos esta patología fué cetoacidosis diabética, que se presentó al debut con diabetes mellitus, sin cursar con alguna más hasta el momento del estudio.

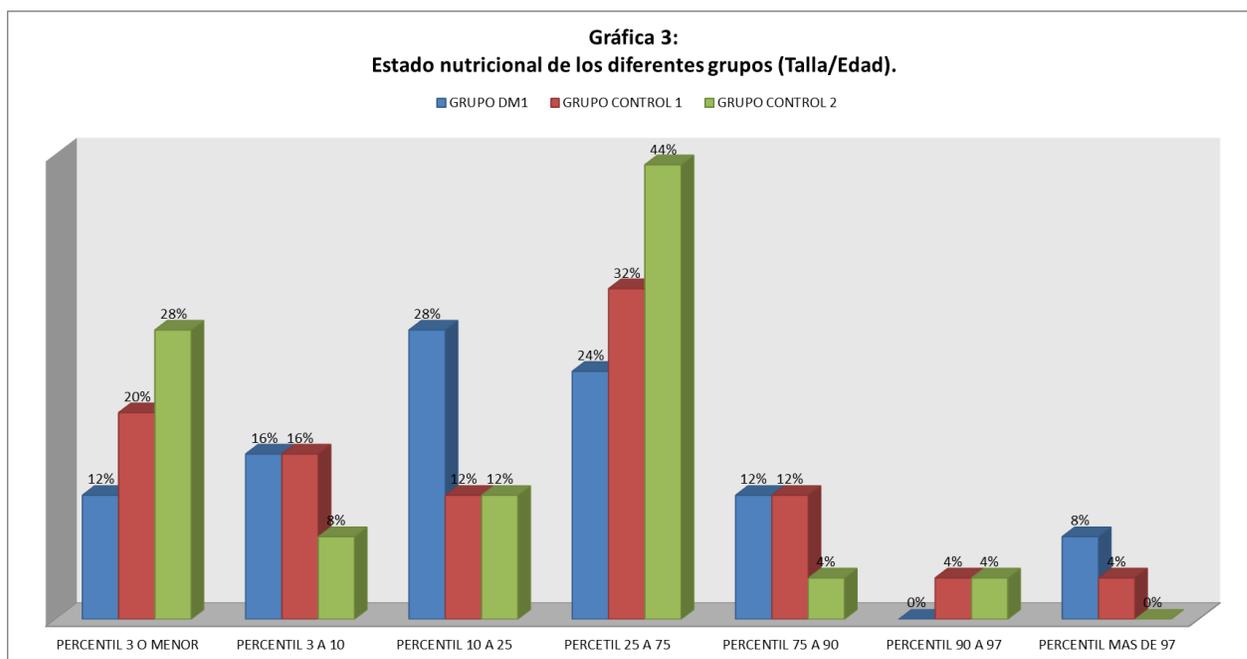
En ninguno de los pacientes con diabetes tipo 1 se diagnosticó ascariasis por clínica y/o estudios coproparasitológicos.

La evaluación del estado nutricional se calculó en base a la talla para edad; en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 estos datos correspondieron a la edad en que se diagnosticó de la enfermedad y en el grupo control en el momento en que se realizó este estudio.

El 56% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentó algún grado de desnutrición, donde el 12% correspondió desnutrición grave y solo una cuarta parte (24%) se encontraba entre las percentiles 25 a 75.

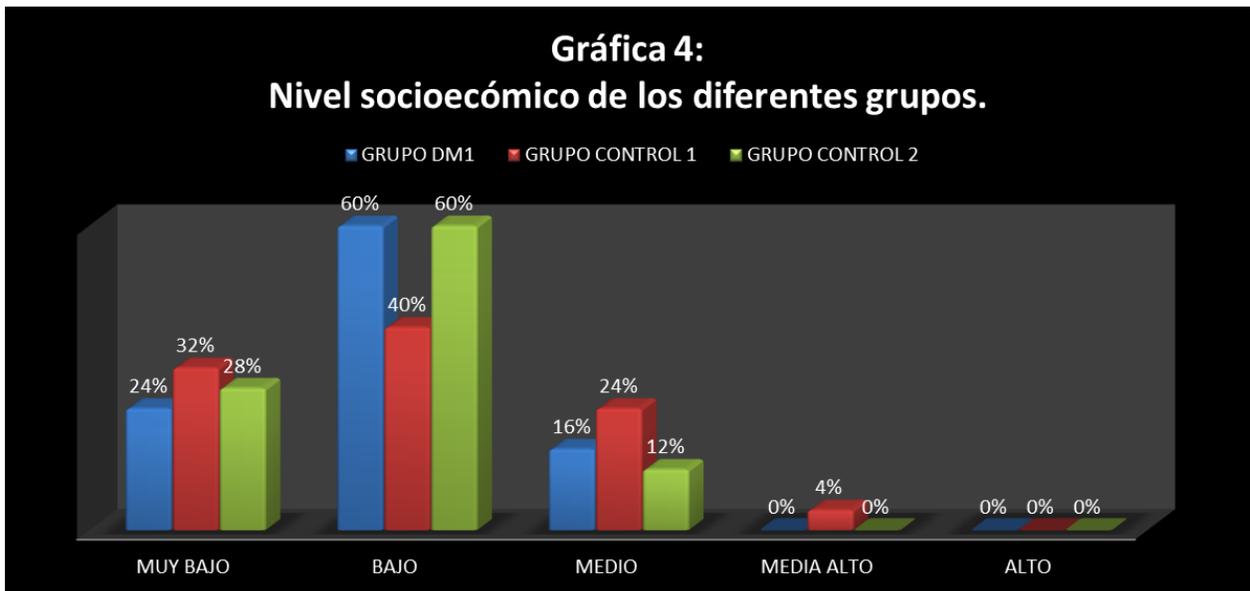
En el grupo control 1, los eutróficos representaron el 32%, el 48% cursó con desnutrición y de este el 20% tuvo desnutrición grave.

En el grupo control 2, el 48% padeció algún grado de desnutrición, con desnutrición grave en el 28% y 44% de población eutrófica (Gráfica 3).



Fuente: Expediente clínico electrónico (Histoclín). Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

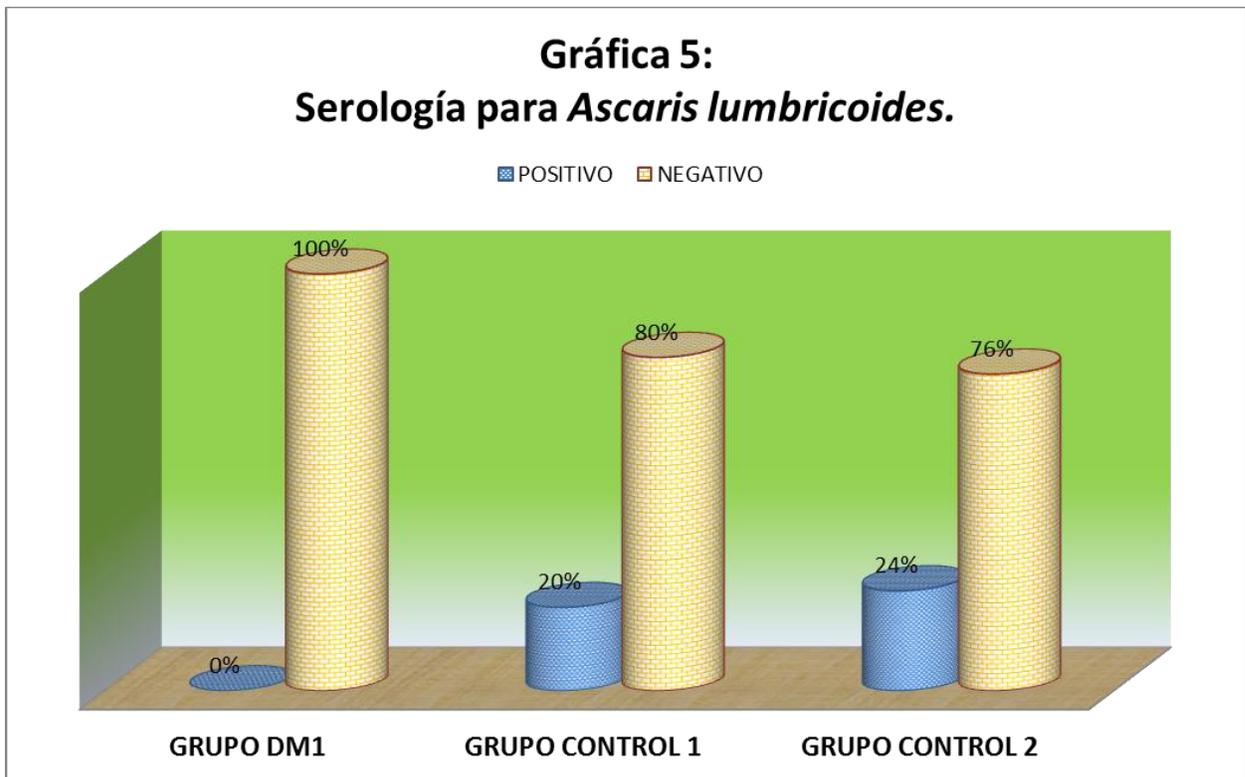
El nivel socioeconómico de la mayor parte de la población de los tres grupos se ubicó en los niveles bajo y muy bajo, predominando el grupo control 1 con 32% de pacientes en el nivel socioeconómico muy bajo, seguido del grupo control 2 con 28% y finalmente el grupo con diabetes mellitus tipo 1 con 24% (Gráfica 4).



Fuente: Expediente clínico electrónico (Histoclín). Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

Se realizó la determinación inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos específicos para *Áscaris lumbricoides* con la técnica ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) en suero a los tres grupos, teniendo como punto de cohorte: 0.3 Unidades de absorbancia.

El 100% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentó serologías negativas, traduciendo ausencia de exposición a *Áscaris lumbricoides*, en contraste con el 20% y 24% del grupo control 1 y grupo control 2, respectivamente (Gráfica 5).



Fuente: Laboratorio de parasitología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DISCUSIÓN

Nuestra población estudiada (25 pacientes) representa el 76% de los casos/año de diabetes mellitus tipo 1 en el estado de Hidalgo, de acuerdo al informe de la Dirección General de Epidemiología de México que reportó 33 casos nuevos en la población de 0 a 19 años de edad en el año 2014 en nuestra entidad.

A pesar de que en nuestro estudio observamos un franco predominio de diabetes mellitus tipo 1 en el sexo femenino, la diferencia de género en la incidencia se encuentra reportada solo en algunas regiones, por lo que se deberá estudiar en una población más grande; la edad promedio al diagnóstico concuerda con lo reportado en la literatura. Ninguno de los pacientes tuvo antecedentes de diabetes tipo 1, esto viene a reforzar los informes de que no existe un patrón reconocible de herencia en la diabetes tipo 1, sin embargo el hecho de se halla encontrado 50% más antecedentes familiares de diabetes tipo 2 que en el grupo control deja un precedente para realizar más investigaciones al respecto.

Desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 hasta el momento que se realizó este estudio no se diagnosticó ascariasis por clínica y/o estudios coproparasitológicos y se confirmó con el resultado negativo de las serologías, traduciendo ausencia de infección por *Áscaris lumbricoides*.

El haber utilizado la talla para la edad al percentilar el estado nutricional evitó que se sesgara la información, ya que esta expresa las consecuencias de una desnutrición crónica con alteración en el crecimiento lineal; que hubiese ocurrido de haber utilizado con el peso para la edad, ya que algunos pacientes al debutar con cetoacidosis diabética presentan una pérdida ponderal aguda importante. Así detectamos 50% más casos de desnutrición grave en los grupos control que en el grupo con diabetes mellitus tipo 1, considerando que el mal estado nutricional contribuye a una mayor incidencia de enfermedades entre ellas las parasitosis, podemos afirmar que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tuvieron menos exposición a agentes infecciosos y nula a *Áscaris lumbricoides* tal como lo demuestran las serologías.

El hecho de que en los grupos control se hallan registrado 25% más niños en el nivel socioeconómico muy bajo y de que 20% a 24% de los pacientes tuvieron contacto con *Áscaris lumbricoides* en contraste con 0% en el grupo con diabetes mellitus tipo 1, confirma el planteamiento de la hipótesis de la higiene de que las mejoras de saneamiento y condiciones de vida se relacionan con un aumento en la enfermedades autoinmunes.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio:

- El sexo femenino fué el más afectado por diabetes mellitus tipo 1 en una relación 3.2:1 y la edad promedio al diagnóstico fué de 9 años con 3 meses.
- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentaron 50% más antecedentes familiares de diabetes tipo 2 que los grupos control.
- Menos de la mitad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 padeció cetoacidosis diabética y en todos los casos fué al inicio de la enfermedad.
- Se detectó 50% más casos de desnutrición grave en los grupos control que en el grupo con diabetes mellitus tipo 1.
- El grupo con diabetes tipo 1 registró 25% menos pacientes con nivel socioeconómico muy bajo en relación a los grupos control.
- El 20% y 24% del grupo control 1 y 2 respectivamente, han tenido exposición a *Áscaris lumbricoides* en alguna etapa de su vida en contraste con los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en quienes no se diagnosticó infección por clínica, estudios coproparasitológicos ni serologías.

RECOMENDACIONES

A pesar de que estos resultados son alentadores, solo dejamos un precedente para que un futuro se realicen más estudios con una población más grande que nos permitan seguir demostrando que existe una relación positiva entre la inmunopositividad a *Áscaris lumbricoides* y la prevención de la diabetes mellitus tipo 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becerril M. *Parasitología Médica*. 3ª ed. México: Mc Graw Hill; 2011.
2. Marilyn E. *Áscaris lumbricoides*: Una revisión de su epidemiología y su relación con otras infecciones. *Ann Nestlé*. 2008;66:7–22.
3. Criscione CD, Anderson JD, Sudimack D. Disentangling hybridization and host colonization in parasitic roundworms of humans and pigs. *Proc Biol Sci*. 2007;274:2669–2677.
4. Zacccone P, Hall S. Helminth Infection and Type 1 Diabetes. *The Review of Diabetic Studies*. 2012;9(4):272-283.
5. Aquino M, Vargas S, López M, Neri S, Bernal R. Comparación de dos nuevas técnicas de sedimentación y métodos convencionales para la recuperación de parásitos intestinales. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2012;4(59):233-242.
6. Altagracia M, Kravzov J, Moreno B, López N, Martínez N. Las enfermedades "olvidadas" de América Latina y el Caribe: un problema de salud pública global. *Rev Mex Cienc Farm*. 2012;43(1):33-41.
7. Gutiérrez J, Torres S, Fajardo M, Schlie G, Luna Cazares, González E, et al. Malnutrition and the presence of intestinal parasites in children from the poorest municipalities of Mexico. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(10):741-747.
8. Cook GC. *Manson's tropical diseases*. 20th ed. Philadelphia London: Saunders; 1996.
9. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical infectious diseases. Principles, Pathogens and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999.
10. McSharry C, Xia Y, Holland CV and Kennedy MW. Natural Immunity to *Ascaris lumbricoides* associated with immunoglobulin E antibody to ABA-1 allergen and inflammation indicators in children. *Infection and Immunity*. 1999; 67(2):484-489.
11. Hewitson J, Grainger J, Maizels R. Helminth immunoregulation: the role of parasite secreted proteins in modulating host immunity. *Mol Biochem Parasitol*. 2009;167:1–11.
12. Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299(18):1259-1260.
13. Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2011;66:569–578.
14. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:514–523.
15. Elliott DE, Weinstock JV. Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1247:83–96.
16. McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, Clouston A, et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PLoS*. 2011;6:24092.
17. Zacccone P, Cooke A. Helminth mediated modulation of Type 1 diabetes (T1D). *International Journal for Parasitology*. 2013;43:311–318.
18. Schramm G, Mohrs K, Wodrich M, Doenhoff M, Pearce E, Haas H, et al. Cutting edge: IPSE/alpha-1, a glycoprotein from *Schistosoma mansoni* eggs, induces IgE-dependent, antigen-independent IL-4 production by murine basophils in vivo. *J Immunol*. 2007;178:6023-6027.
19. Henry J, Rick M. Helminth Infections and Host Immune Regulation. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):584-608.
20. McSorley H, Hewitson J, Maizels R. Immunomodulation by helminth parasites: Defining mechanisms and mediators. *International Journal for Parasitology*. 2013;43:301–310.

21. Grainger J, Smith K, Hewitson J, McSorley H, Harcus Y, Filbey K, et al. Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF-beta pathway. *J Exp Med.* 2010;207:2331-2341.
22. Malla N, Fomda BA, Thokar MA. Serum cytokine levels in human ascariasis and toxocariasis. *Parasitol Res.* 2006;98:345-348.
23. Bradley JE, Jackson JA. Immunity, immunoregulation and the ecology of trichuriasis and ascariasis. *Parasite Immunol.* 2004;26:429-441.
24. King E-M, Kim HT, Dang NT. Immunoparasitology of *Ascaris lumbricoides* infection in a high transmission community: antibody responses and their impact on current and future infection intensity. *Parasite Immunol.* 2005;27:89-96.
25. Turner JD, Faulkner H, Kamgno J. Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection. *J Infect Dis.* 2003;188:1768-1775.
26. Jackson JA, Turner JD, Rentoul L. T helper cell type 2 responsiveness predicts future susceptibility to gastrointestinal nematodes in humans. *J Infect Dis.* 2004;190:1804-1811.
27. Jackson JA, Turner JD, Rentoul L. Cytokine response profiles predict species-specific infection patterns in human GI nematodes. *Int J Parasitol.* 2004;34:1237-1244.
28. Turner JD, Faulkner H, Kamgno J. Allergen-specific IgE and IgG4 are markers of resistance and susceptibility in a human intestinal nematode infection. *Microbes Infect.* 2005;7:990-996.
29. Silva SR, Jacysyn JF, Macedo MS, Faquim-Mauro EL. Immunosuppressive components of *Ascaris suum* down-regulate expression of costimulatory molecules and function of antigen-presenting cells via an IL-10-mediated mechanism. *Eur J Immunol.* 2006;36:3227-3237.
30. Oshiro TM, Enobe CS, Araújo CA. PAS-1, a protein affinity purified from *Ascaris suum* worms maintains the ability to modulate the immune response to a bystander antigen. *Immunol Cell Biol.* 2006;84:138-144.
31. Leung JM, Loke P'ng. A role for IL-22 in the relationship between intestinal helminths, gut microbiota and mucosal immunity. *International Journal for Parasitology.* 2013;43: 253-257.
32. Torres I, López C, Aguilar M. Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(Supl 2):1-3.
33. Report of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-1197.
34. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-553.
35. Castano L, Eisenbarth GS. Type-1 diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. *Annu Rev Immunol.* 1990;8:647-679.
36. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia (Spain). The Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. *Diabetologia.* 1992;35:267-271.
37. Lopez-Siguero JP, Del Pino-De la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care.* 2002;25:1099.
38. Redondo M, Fain P, Eisenbarth G. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res.* 2001; 56: 69-89.
39. Christie M, Roll U, Payton MA, Hatfield EC, Ziegler AG. Validity of screening for individuals at risk for type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care.* 1997;20:965-970.

40. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:301-307.
41. Lernmark A. Rapid-onset type 1 diabetes with pancreatic exocrine dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;342:344-345.
42. Report of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-1197.
43. Torres I, López C, Aguilar M. Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(Supl 2):1-3.
44. Driver JP, Serreze DV, Chen YG. Mouse models for the study of autoimmune type 1 diabetes: a NOD to similarities and differences to human disease. *Semin Immunopathol.* 2011;33:67-87.
45. Zaccane P, Raine T, Sidobre S, Kronenberg M, Mastroeni P, Cooke A. Salmonella typhimurium infection halts development of type 1 diabetes in NOD mice. *Eur J Immunol.* 2004;34:3246-3256.
46. Smith KA, Efstathiou S, Cooke A. Murine gammaherpesvirus-68 infection alters self-antigen presentation and type 1 diabetes onset in NOD mice. *J Immunol.* 2007;179:7325-7333.
47. Tracy S, Drescher K, Jackson J, Kim K, Kono K. Enteroviruses, type 1 diabetes and hygiene: a complex relationship. *Rev Med Virol.* 2010;20:106-116.
48. Cooke A, Tonks P, Jones FM, O'Shea H, Hutchings P, Fulford A, et al. Infection with *Schistosoma mansoni* prevents insulin dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. *Parasite Immunol.* 1999;21:169-176.
49. Allen JE, Maizels RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat Rev Immunol.* 2012;11:375-388.
50. Taylor M, Van der Werf N, Maizels R. T cells in helminth infection: the regulators and the regulated. *Trends Immunol.* 2012;33:181-189.
51. Tupin E, Kinjo Y, Kronenberg M. The unique role of natural killer T cells in the response to microorganisms. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:405-417.
52. Mallevaey T, Fontaine J, Breuilh L, Paget C, Castro-Keller A, Vendeville C. Invariant and noninvariant natural killer T cells exert opposite regulatory functions on the immune response during murine schistosomiasis. *Infect Immun.* 2007;75:2171-2180.
53. Hubner MP, Shi Y, Torrero MN, Mueller E, Larson D, Soloviova K, et al. Helminth protection against autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice is independent of a type 2 immune shift and requires TGF-beta. *J Immunol.* 2012;188:559-568.
54. Mishra PK, Patel N, Wu W, Bleich D, Gause WC. Prevention of type 1 diabetes through infection with an intestinal nematode parasite requires IL-10 in the absence of a Th2-type response. *Mucosal Immunol.* 2012; <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2012.71> (Epub ahead of print).
55. Liu Q, Sundar K, Mishra P, Mousavi G, Liu Z, et al. Helminth Infection Can Reduce Insulinitis and Type 1 Diabetes through CD25- and IL-10-Independent Mechanisms. *Infection and Immunity* 2009;77(12):5347-5358.
56. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science.* 2011;332(6026):243-247.
57. Cornelia Tilp, Vishal Kapur, Will Loging, Klaus J. Prerequisites for the pharmaceutical industry to develop and commercialise helminths and helminth-derived product therapy. *International Journal for Parasitology.* 2013;43:319-325.

ANEXOS



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Fecha: _____ Expediente: _____ Edad: _____ Sexo: F M

Lugar de residencia: _____ Nivel socioeconómico: _____

2. ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA:

Antecedente de Diabetes Mellitus Si No Cual: _____

Antecedente de parasitosis: Si No
Cual: _____

Tratamientos recibidos anteriormente: _____

3. PADECIMIENTO ACTUAL:

GRUPO CONTROL

GRUPO CON DM1

Fecha de diagnóstico: _____ Edad de diagnóstico: _____

Complicaciones por DM1: Si No

Cuales:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

5. EXPLORACIÓN FÍSICA:

Peso: _____ Percentila: _____ Talla: _____ Percentila: _____

6. RESULTADOS:

IgG para *A. lumbricoides*: POSITIVO NEGATIVO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

FECHA: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRAS DE LABORATORIO:

Edad (años): _____ Género: _____ No. de Expediente: _____ Fecha: _____

Diagnóstico: _____

Yo _____ autorizo al personal del Hospital del Niño DIF, Hidalgo; realizar la toma de serología IgG para *Áscaris lumbricoides* a mi hijo (a) y su probable publicación en revistas científicas.

Se me ha informado que en ningún momento se podrá identificar la identidad de mi hijo (a), ya que NO aparecerá su nombre. Se me ha indicado que mi hijo(a) no corre riesgo alguno al realizarse la toma de serología IgG para *Áscaris lumbricoides*, igualmente se me indicó que no recibiré ninguna remuneración económica y el beneficio es indirecto al incrementar el conocimiento médico científico.

He tenido la oportunidad de plantear preguntas y todas mis dudas han sido resueltas. Entiendo que puedo retractarme y anular este consentimiento en cualquier momento antes de que sea tomada la serología IgG para *Áscaris lumbricoides*.

Certifico que no he sido obligado (a) a firmar el presente consentimiento y acepto de que en caso de reportarse positiva la serología IgG para *Áscaris lumbricoides*, se complete protocolo de estudio para descartar enfermedad activa y en su defecto recibir tratamiento médico.

Nombre y firma de la madre o tutora.

Nombre y firma del padre o tutor.

Nombre y firma del testigo 1.

Nombre y firma del testigo 2.

Dr. Jorge Luis Hernández Mariano, Médico Residente de Infectología Pediátrica. Domicilio: Carretera México-Pachuca km 82, Colonia Venta Prieta, Pachuca, Hidalgo. Teléfono Celular: 7711308288.

ABREVIATURAS

APC:	Célula presentadora de antígeno.
CPS:	Coproparasitoscópico.
DALY:	Discapacidad ajustada en años de vida.
DC:	Células dendríticas.
DM1:	Diabetes mellitus tipo 1.
DM1A:	Diabetes mellitus 1A.
DM1B:	Diabetes mellitus 1B.
DNA:	Ácido desoxirribonucleico.
EII:	Enfermedad intestinal inflamatoria.
ELISA:	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.
EM:	Esclerosis múltiple.
ES:	Excretor-secretor.
Foxp3:	Factor regulador de la transcripción 3.
GADA:	Proteína glutamato descarboxilasa.
HES:	Excretor-secretor de helmintos.
HLA:	Antígeno mayor de histocompatibilidad.
HPG:	Huevos por gramo.
HRP:	Peroxidasa de rábano.
ICA:	Antígenos del citoplasma de las células de los islotes.
IDF:	Federación Internacional de Diabetes.
IFN-c:	Interferón c.
IgE:	Inmunoglobulina E.
IgG:	Inmunoglobulina G.
IL-4:	Interleucina 4.
IL-5:	Interleucina 5.
IL-10:	Interleucina 10.
ILC:	Células linfoides innatas.
iNKT:	Célula T natural asesina invariante.
LPS:	Lipopolisacárido.
M:	Macrófagos.
M1M:	Macrófago M1.
NKT:	Célula T natural asesina.
NOD:	Diabético no obeso.
no-iNKT:	Célula T natural asesina no-invariante.
OPS:	Organización Panamericana de la Salud.
r-ABA-1A:	Alérgeno 1A recombinante de <i>Áscaris</i> .
SEA:	Antígeno soluble del huevo.
SRAS:	Síndrome respiratorio agudo severo.
SWAP:	Antígeno soluble del gusano.
T regs:	Células T reguladoras.

TGF- β : Factor de crecimiento transformante.
Th1: Linfocito T cooperador 1.
Th2: Linfocito T cooperador 2.
Th17: Linfocito T cooperador 17.
TMB: Tetrametilbenzidina.
TSOG: Prueba de sobrecarga oral de glucosa.